

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD

División de Nuevas Crea

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-048054- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 16:26:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 174

Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACIONES VESICULARES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 51/00

71. SOLICITANTE TARGETED DELIVERY TECHNOLOGIES LIMITED

DOMICILIO VALLETA, MALTA

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. BOGOTÁ, D.C., 21 MAR. 2012



No. 12-048054- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 16:26:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 174

Act. 411 PRESENTACION Folios: 172

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

X

Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

Capitulo I

X

Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: TARGETED DELIVERY
TECHNOLOGIES LIMITED

Dirección: Palazzo Pietro Stiges, 90 Strait
Street

Nacionalidad o domicilio: Valleta, Malta

IDENTIFICACIÓN

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

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: Henk-Andre KROON - William HENRY

Dirección 89 Roseville Road - No. 1 Kemps Piece High Street

Nacionalidad o Domicilio: Westport, Connecticut, E.U.A. - Haddenham, Bucks, Inglaterra

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/046245 Fecha: 20/08/2010

Publicación Internacional No. WO 2011/022707 A1 Fecha: 24/02/2011

6

Título (54) FORMULACIONES VESICULARES

7

Clasificación Internacional (51) A61K 51/00

8

Prioridad

Si

X

No

(33) País de origen

E.U.A.

(32) Fecha

21.08.2009

16.03.2010

01.04.2010

(31) Número de Solicitud

61/235,99 2

61/314,476

61/320,154

9

Comprobante de pago N°:

Fecha:

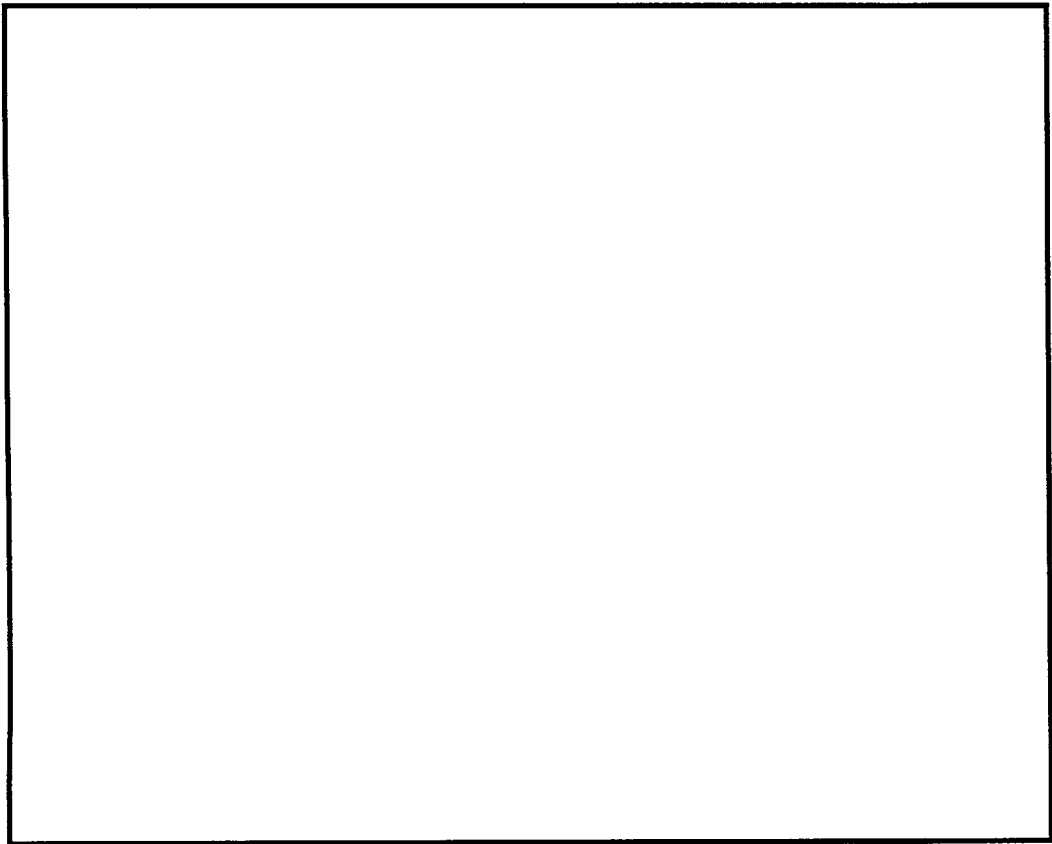
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

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. 79'397-879 T.P. 68.995
de Bogotá del C.S.J.

3

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by **Timothy C. Idoni**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **Westchester**

Certified

5. At Albany, New York

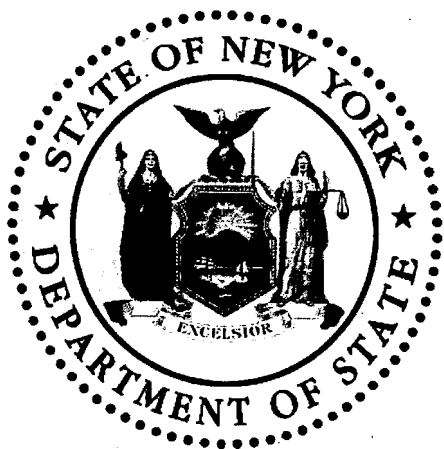
6. the 14th day of April 2011

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. A-98752G

9. Seal/Stamp

10. Signature



Sandra J. Tallman

Sandra J. Tallman
Special Deputy Secretary of State



FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN
COLOMBIA

PODER GENERAL

(1) TARGETED DELIVERY
TECHNOLOGIES LIMITED

domiciliado en (2) Palazzo Pietro Stiges, 90
Strait Street, Valleta, Malta

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12
en Bogotá, D.C., Colombia como sus
representantes con poder especial amplio y
suficiente, para recabar de las oficinas y
autoridades Colombianas, administrativas,
judiciales o de policía, en primera o segunda
instancia, la Obtención de Patentes de
Invención, Registro de Marcas, de Diseños
Industriales, de Nombres y Enseñas
Comerciales, lo mismo que traspasos,
extensiones, renovaciones, cambios de nombre
y domicilio, registro de licencias de explotación y
registro de licencias de uso referentes a tales
actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar
ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes,
formular descripciones, enmiendas, protestas,
declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar
la aplicación de medidas cautelares, aceptar en
nuestro nombre y representación la Cesión de
derechos de invención y de patente de invención
que se nos haga por cualquier persona, abonar
todos los impuestos cuotas y pagos
determinados por la ley, recibir todos los
documentos y valores dando el descargo
respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos,
desistir, y tomar en fin todas las medidas que
creyeren conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o
como demandados, con todas las demás
facultades legales necesarias. Este poder
comprende además las facultades de recibir,
desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar
sustituciones, recibir notificaciones y nombrar
apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y firmado en (4)

Firma/Signature 
Stephen Evans-Freke
Director

Corporate Seal to be Affixed

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) TARGETED DELIVERY
TECHNOLOGIES LIMITED

domiciled in (2) Palazzo Pietro Stiges, 90 Strait
Street, Valleta, Malta

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or
Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe
Castillo-Gibsone

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in
Bogotá, Colombia as our representatives with
special ample and sufficient power to obtain from
the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of Trade or Service Marks, Industrial
Designs, of Commercial Names and Ensigns, as
well as assignments, extensions, renewals,
changes of names and addresses, registration of
licences of exploitation and licences of use
referring to said actions who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights on invention and titles of
invention that may be given to us by any person,
to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective
acquiescence or receipt, to fulfill any other
requisites to desist and take in fact any other
measures that may be deemed conducive to the
safeguard of our interests, and in case
oppositions are presented to intervene as
plaintiff or defendant, with all necessary legal
faculties. This power includes the faculties to
receive, desist, compromise, transact, substitute
it in all or in part, to revoke substitutions, to
receive notifications and to appoint judicial or
extra-judicial attorneys

Given and 21 MAR 2012 in (4)



DECLARACION NOTARIAL
(Individual)

A los días del mes de de 2011
compareció personalmente ante mí, Notario
Público el/la señor(a)

A quien(es) doy fe de conocer y me consta
que es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y
firmante(s) del documento que precede,
declarando ante mí que otorga(n) el mismo
para los fines y propósitos que en él se
expresan.

El Notario Público

.....
.....
(Sociedades)

El infrascrito Notario certifica: que la(s) firma(s)
que antecede(n) y dice(n):

.....
es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s)
desempeña(n) el (los)

cargo(s) de

.....
de **TARGETED DELIVERY TECHNOLOGIES
LIMITED**

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y
que dicha compañía está domiciliada en
Valleta, Malta

y actualmente existe y está organizada de

acuerdo a las leyes de Malta

.....
Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos
y

de todo ello da fe.

Dado y firmado
en.....

El Notario Público

(Con Apostilla)

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individuals)

On this 31st day of March of 2011....
personally appeared before me, a Notary
Public,
..... Stephen Evans-Freke

to me known, and known to be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he(they) duly acknowledged to
me that he(they) executed same for the uses
and purposes therein expressed.

Notary Public

.....
.....
(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that

the preceding signature(s) reading ..

Stephen Evans-Freke.....

is (are) authentic; that the signor(s) at present
fill(s) the

post(s) of

Director.....

of **TARGETED DELIVERY TECHNOLOGIES
LIMITED**

and that he/she (they) is (are) empowered to
grant this power; and that said company is
domiciled in Valleta, Malta

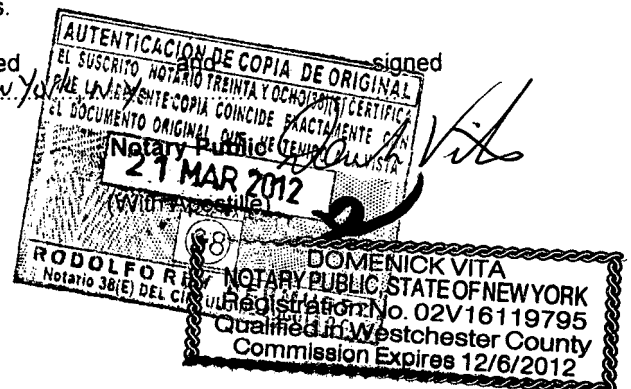
and actually exists and is organized in
accordance with the laws of Malta

All the foregoing facts are known to the Notary

due to his/her having examined the respective

documents to which he/she, the Notary,
attests.

Granted signed
in New York.....



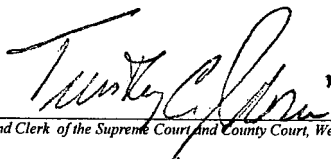
I, **Timothy C. Idoni**, Clerk of the County of Westchester and Clerk of the Supreme Court and County Court in and for said County, the same being courts of record having a seal, DO HEREBY CERTIFY, That **DOMENICK VITA**

whose name is subscribed to the deposition, certificate of acknowledgement or proof of the annexed instrument, was at the time taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York, duly commissioned and sworn and qualified to act as such in Westchester County and throughout said State; that pursuant to law a commission, or a certificate of official character, and an autograph signature of said NOTARY PUBLIC, have been filed in my office; that said NOTARY PUBLIC was duly authorized by the laws of the State of New York to administer oaths and affirmations, to certify the acknowledgements of proof of deeds and other written instruments for lands, tenements and hereditaments to be read in evidence or recorded in said State, to protest notes and to take and certify depositions; and that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC, or having compared the signature of said Notary Public on the annexed instrument with such Notary Public's autograph signature deposited in my office, and believe that the signature on the annexed instrument is genuine.

No notary seal required by the laws of the State of New York

In Witness Whereof, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

11TH Day of APRIL 2011



County Clerk and Clerk of the Supreme Court and County Court, Westchester, N.Y.



*** TX REPORT ***

TRANSMISSION OK

TX/RX NO 0536
RECIPIENT ADDRESS 01141223388270
DESTINATION ID
ST. TIME 02/15 15:47
TIME USE 02'38
PAGES SENT 17
RESULT OK

PCT/US2010/046245

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

Applicant : Henk-Andre Kroon
International Application No. : PCT/US2010/046245
International Filing Date : August 20, 2010
Title of Invention : VESICULAR FORMULATIONS
Agent's Reference : 072244-3204
Confirmation Number : 1829

**REQUEST TO REVISE APPLICANT NAME AND ADDRESS
UNDER RULE 92bis**

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

VIA FACSIMILE 011 41 22 338 82 70
Attn: Athina Nickitas-Etienne

Dear Sir or Madam:

In accordance with Rule 92^{bis}, Applicant respectfully requests that the Applicant's name and address be revised in the above identified application. Revised Page 1 and 2 of the PCT Request form is attached. The name and address of the Applicant is as follows:

Targeted Delivery Technologies Limited

8
18

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

Applicant : Henk-Andre Kroon
International Application No. : PCT/US2010/046245
International Filing Date : August 20, 2010
Title of Invention : VESICULAR FORMULATIONS
Agent's Reference : 072244-3204
Confirmation Number : 1829

**REQUEST TO REVISE APPLICANT NAME AND ADDRESS
UNDER RULE 92bis**

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

VIA FACSIMILE 011 41 22 338 82 70
Attn: Athina Nickitas-Etienne

Dear Sir or Madam:

In accordance with Rule 92^{bis}, Applicant respectfully requests that the Applicant's name and address be revised in the above identified application. Revised Page 1 and 2 of the PCT Request form is attached. The name and address of the Applicant is as follows:

Targeted Delivery Technologies Limited
Palazzo Pietro Stiges
90 Strait Street
Valleta, Malta

Also attached is a copy of the Assignment - Worldwide document in which Henk-Andre Kroon and William Henry transfer all of their rights to Targeted Delivery Technologies Limited.

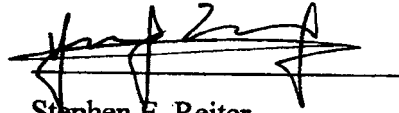
9
X

Applicant requests that the International Bureau notify the U.S. Receiving Office and all other interested PCT Offices and Authorities of the change requested herein.

Respectfully submitted,

Dated: February 15, 2012

USPTO Customer No. 30542



Stephen E. Reiter

Registration No. 31,192

By Yang Tang

Registration No. 55,663

FOLEY & LARDNER LLP
3579 Valley Centre Drive, Suite 300
San Diego, CA 92130
Telephone: + (858) 847-6700
Facsimile: + (858) 792-6773



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JANUARY 31, 2012

PTAS

STEPHEN E. REITER
P.O. BOX 80278
SAN DIEGO, CA 92138-0278

501802942

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 01/30/2012

REEL/FRAME: 027619/0076
NUMBER OF PAGES: 9

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 072244-3204

ASSIGNOR:
KROON, HENK-ANDRE

DOC DATE: 01/30/2012

ASSIGNOR:
HENRY, WILLIAM

DOC DATE: 01/30/2012

ASSIGNEE:
TARGETED DELIVERY TECHNOLOGIES
LIMITED
PALAZZO PIETRO STIGES, 90 STRAIT
STREET
VALLETA, MALTA

APPLICATION NUMBER: 61235992

FILING DATE: 08/21/2009

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: FORMULATIONS FOR THE TREATMENT OF DEEP TISSUE PAIN

APPLICATION NUMBER: 61314476

FILING DATE: 03/16/2010

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: VESICULAR FORMULATIONS

APPLICATION NUMBER: 61320154
PATENT NUMBER:
TITLE: VESICULAR FORMULATIONS

FILING DATE: 04/01/2010
ISSUE DATE:

APPLICATION NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US1046245
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION



FORMULACIONES VESICULARES

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional Estadounidense No. 61/235,992, presentada el 21 de agosto de 2009, la solicitud provisional Estadounidense No. 61/314,476, presentada el 16 de marzo de 2010, y la solicitud provisional Estadounidense No. 61/320,154, presentada el 1 de abril de 2010, cada una de las cuales son incorporadas aquí por referencia en su totalidad.

10

1. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones de fosfolípidos y agentes tensoactivos, y para el uso de tales formulaciones para el suministro de ácidos grasos para el tratamiento de trastornos tales como trastornos metabólicos de ácido graso que incluyen deficiencia de ácidos grasos esenciales; dolor o inflamación u osteoartritis, de manera más específica para el tratamiento de dolor en tejido profundo; asma, broncoespasmo, trastornos cardiovasculares aterotrombótico, trastornos trombóticos venoso, trastornos dermatosos inflamatorios (por ejemplo eczema atópico, eczema deshidrótico de la mano, placa tipo psoriasis, eczema seborreico, y acné vulgaris), y dismenorrea.

15

20

2. ANTECEDENTES

25

30

La patente Estadounidense No. 6,165,500 de Cevc describe una "preparación para la aplicación de agentes... provistos con estructura de tipo membrana que consiste de una o varias capas de moléculas anfifílicas, o una sustancia portadora anfifílica, en particular para transportar el agente hacia y a través de barreras naturales tales como la piel y materiales similares". Resumen. Estos transfersomas

"consisten de uno o varios componentes [,m]uy comúnmente una mezcla de sustancias básicas, una o varias sustancias activas en el borde, y agentes [)". Col. 5, líneas 28-30. De acuerdo con la patente Estadounidense No. 6,165,500, "[l]ípidos y
5 otros anfífilos son sustancias básicas mejor adaptadas; agentes tensoactivos o solventes adecuados son la mejor elección desde el punto de vista de sustancias activas en el borde [, y to]das éstas se pueden mezclar con agentes en ciertas proporciones dependiendo tanto de la elección de las
10 sustancias de partida como de su concentración absoluta". Col. 5, líneas 30-35.

La publicación de solicitud de patente Estadounidense No. US 2004/0071767 de Cevc et al., describe "formulaciones de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos
15 (NSAIDs) basados en agregados complejos con por lo menos tres componentes anfifáticos suspendidos en un... medio farmacéuticamente aceptable...". Resumen. "Uno de estos componentes es capaz de formar membranas de bicapa más grandes, estables, por sí solos. El otro por lo menos dos
20 componentes anfifáticos, incluyendo un NSAID, tienden a desestabilizar dichas membranas". Párrafo [0002].

La publicación de solicitud de patente Estadounidense No. US 2004/0105881 de Cevc et al. describe agregados de superficie extendidos, "suspendibles en un medio
25 líquido adecuado y que comprenden por lo menos tres anfifatos (componentes anfifáticos) y que son capaces de mejorar el transporte de activos a través de barreras semi-permeables, tales como la piel, especialmente para la aplicación de fármaco no invasiva *in vivo* por medio de penetración de
30 barrera por tales agregados". Párrafo [0002]. "Los tres anfifatos incluyen por lo menos un compuesto formador de

membrana (MFC), que puede formar la membrana de [los agregados], y por lo menos dos compuestos desestabilizadores de membrana (MDC_1 y MDC_2) diferenciados por su capacidad de formar agregados más pequeños (sin superficies extendidas) por sí mismos o bien en combinación unos con otros y/o caracterizados por su solubilidad relativamente alta en [el] medio líquido adecuado. Párrafo [0002]. La US 2004/0105881 específicamente describe que "la incorporación de un agente tensoactivo en una membrana de bicapa que está construida de otro anfifato menos soluble, tal como un fosfolípido, puede incrementar la flexibilidad de la membrana compleja resultante...promoviendo] la capacidad de agregados complejos...para atravesar poros en una membrana semi-permeable que de otra manera evitaría que agregados comparablemente grandes la atravesaran". Párrafo [0015]. La cita de cualquier referencia en esta sección de la solicitud no es una admisión de que la referencia es la técnica anterior a la solicitud. Las publicaciones anteriormente señaladas son incorporadas aquí por referencia en su totalidad.

3. COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención abarca formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos no iónicos que son efectivos para el suministro de ácidos grasos y/o fosfolípidos en el tratamiento de trastornos relacionados con trastornos metabólicos de ácidos grasos, que incluyen deficiencia de ácidos grasos esenciales. En una modalidad particular, las formulaciones vesiculares comprenden alrededor de 25% a alrededor de 30% del agente tensoactivo en peso basado en el peso total de la formulación

15
JH

vesicular. Estas formulaciones vesiculares son adecuadas para cualquier método de administración, por ejemplo, en forma subcutánea, tópica o intravenosa.

De acuerdo con la presente invención, las
5 formulaciones vesiculares de la invención se formulan para suministrar ácidos grasos y derivados de fosfatidilo de ácidos grasos, tal como ácido araquidónico u ácidos grasos omega-3 u omega-6. De acuerdo con esta modalidad, las formulaciones vesiculares pueden formularse opcionalmente al
10 incluir otros lípidos descritos aquí, tales como fosfatidilcolina, y agentes tensoactivos. De acuerdo con la presente invención las formulaciones vesiculares de la invención suministran ácidos grasos esenciales tales como ácidos grasos omega-3, para disminuir los niveles de
15 triglicéridos. Las formulaciones vesiculares de la invención que suministran los ácidos grasos esenciales, tales como ácidos grasos omega-3, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos del ácido graso, tal como deficiencia de ácido graso esencial e hipertrigliceridemia. En una
20 modalidad, las formulaciones vesiculares que suministran ácidos grasos esenciales comprenden un derivado de fosfatidilcolina de un ácido graso, por ejemplo, un derivado de fosfatidilcolina de un ácido graso omega-3. En varias modalidades, la formulación vesicular es una de las
25 formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-129.

El "trastorno metabólico de ácidos grasos" significa un defecto en una de las enzimas implicadas en el metabolismo de ácido graso, e incluye trastornos de oxidación
30 grasos, en donde el cuerpo es incapaz de oxidizar y metabolizar ácidos grasos debido a una falla en las vías

16
~~17~~

enzimáticas. "La deficiencia de ácido graso esencial" significa una deficiencia en los ácidos grasos esenciales, por ejemplo, ácidos grasos omega-3 y omega-6, que pueden conducir a síntomas físicos, tal como atrofia de la piel por dermatitis hemorrágica, dermatitis escamosa, piel seca, debilidad, visión dañada, sensación de hormigueo, cambios de humor, edema, presión sanguínea elevada, triglicéridos elevados, foliculitis hemorrágica, alteraciones hematológicas, deficiencias inmunes y mentales y crecimiento dañado.

De acuerdo con la presente invención, las formulaciones vesiculares de la invención suministran grasas y vitaminas solubles en grasa, tal como vitamina E, para el tratamiento de trastornos relacionados con hipolipidemia, incluyendo abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, enfermedad de retención de cliomicrones. En una modalidad, las formulaciones vesiculares que suministran grasas y vitaminas solubles en grasa comprenden un derivado de fosfatidilcolina, de un ácido graso, por ejemplo, un derivado de fosfatidilcolina, de la vitamina E. En diversas modalidades, la formulación vesicular es una de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-129

La invención abarca formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos no iónicos que son efectivos en secuestrar materia orgánica una vez suministrada al sujeto. Estas formulaciones vesiculares son adecuadas para cualquier método de administración, por ejemplo, en forma subcutánea, tópica o intravenosa. Sin estar limitados de ninguna forma por la teoría, se cree que el secuestro de gran capacidad y

17/
AP

sorprendentemente efectivo de los compuestos orgánicos nativos por las formulaciones vesiculares descritas aquí ocurren debido a la cristalinidad líquida de las formulaciones vesiculares mediadas por la presencia de adaptadores de membrana tales como los agentes tensoactivos. En diversas modalidades, la formulación vesicular es una de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-129. En modalidades preferidas, las formulaciones vesiculares comprenden alrededor de 25% a alrededor de 30% del agente tensoactivo en peso.

En una modalidad, la invención abarca las formulaciones vesiculares de lípidos y agentes tensoactivos capaces de secuestrar compuestos orgánicos naturales, que incluyen ácido araquidónico, para suministrar a la piel humana durante el tratamiento de dolor o inflamación. En algunas modalidades, estas formulaciones están diseñadas de modo que las vesículas sean capaces de penetrar el tejido profundo sin desviación en los vasos sanguíneos. Es decir, las formulaciones son capaces de viajar al sitio del dolor en cantidad suficiente para aliviar el dolor en algún grado. De acuerdo con la invención, suministrar al tejido profundo incluye el suministro de la formulación debajo de la piel hasta el tejido muscular y a la articulación misma, aunque limita sistémicamente el suministro y exposición a la formulación. En una modalidad particular la formulación vesicular es capaz de secuestrar ácido araquidónico en la administración a la piel humana, y por lo tanto es capaz de alterar la patología de, por ejemplo, dolor o inflamación. En otra modalidad de la invención, las formulaciones vesiculares diseñadas para secuestrar ácido araquidónico también pueden utilizarse para prevenir la formación de metabolitos,

incluyendo eicosanoides, para la prevención y/o tratamiento de asma, eczema seborreico, broncoespasmo, trastornos cardiovasculares aterotrombóticos, trastornos trombóticos venosos, dolor y dismenorrea. En varias modalidades, la
5 formulación vesicular es capaz de secuestrar ácido araquidónico, es una de las formulaciones establecidas en las formulaciones ejemplares 1-129.

En una modalidad de la invención, las formulaciones vesiculares comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más
10 agentes tensoactivos no iónicos que pueden secuestrar colesterol bajo la administración a la piel humana, disminuyendo así la acumulación de o captación de colesterol para el tratamiento de hipercolesterolemia. La invención se refiere a formulaciones vesiculares que comprenden uno o más
15 fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos no iónicos que son efectivos en secuestras triglicéridos, disminuyendo así la acumulación o captación de triglicéridos para el tratamiento de hipertrigliceridemia. En diversas modalidades, la formulación vesicular capaz de secuestrar colesterol o
20 triglicéridos es una de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-129.

Las formulaciones vesiculares de la invención pueden utilizarse para secuestrar factores implicados en metabolismos de ácidos grasos, tales como lipasa sensible a
25 hormonas (HSL). La inhibición de HSL inhibe la conversión de triglicéridos a glicerol y ácidos grasos, resultando en una disminución de ácidos grasos libres en plasma. De este modo, las formulaciones vesiculares de la invención tienen utilidad donde se desea la disminución de ácidos grasos en plasma,
30 incluyendo resistencia a la insulina, síndrome X metabólico, dislipidemias, y metabolismo de lipoproteína anormal. En

19
~~X~~

diversas modalidades la formulación vesicular capaz de secuestrar factores implicados en metabolismos de ácido graso es una de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-129.

5 La invención se refiere a formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos no iónicos que son efectivos en secuestrar metal (como un quelator) con la administración en la piel humana para el tratamiento de, por ejemplo, toxicidad por metal. En
10 diversas modalidades, la formulación vesicular capaz de secuestrar metales es una de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-129.

 La invención se refiere a formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más agentes
15 tensoactivos no iónicos que son efectivos en secuestrar una toxina (por ejemplo, DDT) con la administración a la piel humana. En diversas modalidades, la formulación vesicular capaz de secuestrar toxinas tales como DDT es una de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-
20 129.

 La invención se refiere a formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos no iónicos que son efectivos en secuestrar mediadores inflamatorios (por ejemplo, citocinas, tales como
25 interleucinas, o antígenos presentadores) con la administración en la piel humana para el tratamiento de inflamación y trastornos relacionados con la inflamación, tales como asma. En diversas modalidades, la formulación vesicular capaz de secuestrar mediadores inflamatorios es una
30 de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1 -129.

La invención se refiere a formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos no iónicos que son efectivos en secuestrar amiloide con la administración para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Tales formulaciones pueden administrarse vía intravenosa de acuerdo con esta modalidad. En diversas modalidades, la formulación vesicular capaz de secuestrar amiloide es una de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-129.

La invención se refiere a formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos no iónicos que son efectivos en secuestrar ácido úrico con la administración para el tratamiento de gota o degeneración macular, tal como AMD. Tales formulaciones pueden administrarse tópicamente o de manera intravítrea de acuerdo con esta modalidad, en diversas modalidades, la formulación vesicular capaz de secuestrar ácido úrico es una de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-129.

La invención se refiere a formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos no iónicos que son efectivos en secuestrar escualeno, dirigiendo así a la actividad fungistática contra, por ejemplo, el hongo hifal. Estas formulaciones vesiculares son adecuadas para cualquier método de administración, por ejemplo, tópicamente, subcutánea, o vía intravenosa. En diversas modalidades, la formulación vesicular capaz de secuestrar escualeno es una de las formulaciones establecidas en las Formulaciones Ejemplares 1-129.

Las formulaciones de la invención se formulan en la ausencia de cualquier agente farmacéuticamente activo, es

decir, cualquier agente farmacéuticamente activo sin tensoactivo y sin lípido.

Como se utiliza aquí, el término "formulación" no se pretende para implicar que los ingredientes o componentes se encuentran en combinación con un agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente activo sin tensoactivo y sin lípido que ha recibido regularmente la aprobación para el tratamiento de ácido graso relacionado con trastornos, hipocolesterolemia, hipertrigliceridemia, dolor, que incluye dolor osteoartrítico, inflamación, infección, o toxicidad, que incluye toxicidad por metal o cualquiera de los trastornos enlistados en lo anterior.

A pesar de la falta de un agente activo reconocido, las vesículas provocan un efecto terapéutico, principalmente el tratamiento de trastornos relacionados con las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, o cualquiera de los trastornos enlistados en lo anterior. Sin estar unido a cualquier teoría. Se cree que los componentes de vesícula son responsables por este efecto.

En una modalidad, la invención proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más contenedores llenados con la formulación de la invención, e instrucciones para administración de la formulación a un paciente o sujeto con la necesidad del mismo para el tratamiento de cualquiera de los trastornos relacionados con las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, o cualquiera de los trastornos enlistados en lo anterior. En ciertas modalidades, la formulación comprende uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos. En ciertas modalidades, la

formulación no comprende un agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente farmacéuticamente activo sin tensoactivo y sin lípido que ha recibido la aprobación regulatoria o de mercadeo en cualquier país para el

5 tratamiento de trastornos relacionados con las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dolor, incluyendo dolor osteoartrítico, inflamación, infección, incluyendo infección fúngica o bacterial, o toxicidad, incluyendo

10 toxicidad por metal, o cualquiera de los otros trastornos enlistados en lo anterior. En diversas modalidades, el contenedor comprende una formulación formulada como una suspensión, emulsión, gel, crema, loción, aspersion, solución formadora de película o laca. La invención proporciona

15 paquetes o kits que pueden utilizarse en cualquiera de los métodos descritos en lo anterior.

En una modalidad, la invención comprende un método para el tratamiento de trastornos relacionados con las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso,

20 hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, o cualquiera de los trastornos enlistados en lo anterior, en donde las formulaciones vesiculares de la invención se administran durante un periodo de una o más semanas, por ejemplo por al menos cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho

25 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 de manera indefinida.

En una modalidad, las formulaciones de la invención

30 comprenden uno o más fosfolípidos, uno o más agentes tensoactivos no iónicos, en la ausencia de cualquier agente

23
6/2

farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente farmacéuticamente activo sin tensoactivo y sin lípido que ha recibido regularmente la aprobación para el tratamiento de trastornos relacionados con las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dolor, que incluye dolor osteoartrítico, inflamación, infección, que incluye infección fúngica o bacterial, o toxicidad, que incluye toxicidad por metal, o cualquiera de los trastornos enlistados en lo anterior.

10 En una modalidad, una dosis de 0.1 a 10 gramos de la formulación de la invención se administra al paciente para el tratamiento de trastornos relacionados con las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, o cualquiera de
15 los trastornos enlistados en lo anterior; una dosis de 1 a 10 gramos de la formulación se administra al paciente para el tratamiento de trastornos relacionados con las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, o cualquiera de
20 los trastornos enlistados en lo anterior; una dosis de 1 a 5 gramos de la formulación se administra al paciente para el tratamiento de trastornos relacionados con las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dolor, incluyendo
25 dolor osteoartrítico, inflamación, infección, incluyendo infección fúngica o bacterial, o toxicidad, incluyendo toxicidad por metal, o cualquiera de los trastornos enlistados en lo anterior; o una dosis de 1 gramo, 2 gramos, 3 gramos, 4 gramos, 5 gramos, 6 gramos, 7 gramos, 8 gramos, 9
30 gramos o 10 gramos de la formulación se administra al paciente para el tratamiento de trastornos relacionados con

24
24

las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dolor, incluyendo dolor osteoartrítico, inflamación, infección, incluyendo infección fúngica o bacterial, o toxicidad, incluyendo toxicidad por metal, o cualquiera de los trastornos enlistados en lo anterior. En algunas modalidades, la dosis se mide como el peso total del deformatoma. En algunas modalidades, la dosis se mide como el peso total del lípido(s) y del agente(s) tensoactivos en el deformatoma. La dosis puede administrarse una vez o dos veces diariamente para el tratamiento de trastornos relacionados con las deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, o cualquiera de los trastornos enlistados en lo anterior. La dosis puede administrarse una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o siete veces por semana de acuerdo con la invención. La dosis puede administrarse cada día, un día sí un día no, o dos a tres veces por semana de acuerdo con la invención.

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 agente tensoactivo es un agente tensoactivo no iónico.

En algunas modalidades, las composiciones de la invención forman vesículas u otros agregados de superficie extendidos (ESAs), en donde las preparaciones vesiculares tienen capacidad de penetración mejorada a través de las barreras semi-permeables, tales como la piel. La adaptabilidad y deformabilidad de las vesículas permite que las vesículas penetren por debajo de la piel al músculo y la articulación misma, sin embargo, el tamaño de la vesícula evita la penetración a la vasculatura y como resultado evita

25

el suministro sistémico. Aunque no se ha de limitar a ningún mecanismo de acción, las formulaciones de la invención son capaces de formar vesículas caracterizadas por su deformabilidad y/o adaptabilidad. La adaptabilidad o deformabilidad de las vesículas se puede determinar por la capacidad de las vesículas para penetrar una barrera con poros que tiene un diámetro de poro promedio por lo menos 50% más pequeño que el diámetro de vesícula promedio antes de la penetración.

En algunas modalidades, las composiciones vesiculares de la invención proporcionan el suministro objetivo de por ejemplo, ácidos grasos a los sitios ricos en fosfolipasa, por ejemplo, tejidos que son parte de un proceso inflamatorio o sitios que contienen microorganismos tales como bacterias (que incluye nocardia) u hongo. Aunque no se limite a cualquier mecanismo de acción o mediante cualquier teoría o composiciones vesiculares de la invención se descomponen por las fosfolipasas. De este modo, las fosfolipasas que se liberan como parte del proceso inflamatorio (por ejemplo, cáncer o asma) o que se liberan tras el contacto con un microorganismo tales como bacteria u hongo puede llevar a un número de efectos que incluyen pero no se limitan a la entrada rápida de las composiciones vesiculares en el tejido objetivo, cambios en homeostasis lípida en intracelular o intramembranosa, la cual puede llevar a una apoptosis incrementada o una función de membrana alterada, incluyendo permeabilidad incrementada, y metabolismo rápido de la composición vesicular con la liberación de sus constituyentes.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Generalmente, la nomenclatura usada aquí y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal, y farmacología descritos aquí son aquellos bien conocidos y comúnmente utilizados en la técnica. A menos que
5 se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados aquí generalmente tendrán el mismo significado que es comúnmente entendido por un experto en la técnica al cual compete esta descripción.

El término "sujeto" se refiere a un animal,
10 incluyendo, pero sin limitarse a, un primate (v.gr., humano), vaca, oveja, cabra, cerdo, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente aquí en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

15 Como se usa aquí, una "cantidad suficiente", "cantidad efectiva para" o una "cantidad suficiente para" lograr un resultado particular se refiere a una cantidad de la formulación de la invención que es efectiva para producir un efecto deseado, que es opcionalmente un efecto terapéutico
20 (es decir, mediante administración de una cantidad terapéuticamente efectiva). Alternativamente establecida, una cantidad "terapéuticamente efectiva" es una cantidad que provee algún alivio, mitigación y/o disminución en por lo menos un síntoma clínico. Los síntomas clínicos asociados con
25 el trastorno que pueden ser tratados por los métodos de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Además, los expertos en la técnica apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser completos o curativos, siempre que se provea algún beneficio al sujeto. Por ejemplo, una
30 "cantidad suficiente" o "una cantidad suficiente para" puede ser una cantidad que sea efectiva para tratar los síntomas de

27
H

deficiencias de ácidos grasos, hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia u otro dolor de articulaciones o músculos.

Como se usa aquí, los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento significa que la severidad de una condición del sujeto es reducida o por lo menos parcialmente mejorada o mitigada y/o que algún alivio, mitigación o disminución en por lo menos un síntoma clínico se logra y/o hay una inhibición o retraso en la progresión de la condición y/o retraso en la progresión del inicio de enfermedad o padecimiento. Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento también significa manejar el estado de enfermedad.

Como se usa aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa en referencia a las formulaciones de la invención denota que una formulación no da por resultado un nivel inaceptable de irritación en el sujeto a quien se administra la formulación. Preferiblemente, dicho nivel será suficientemente bajo para proveer una formulación adecuada para aprobación por autoridades reguladoras.

Como se usa aquí con respecto a valores numéricos, el término "aproximadamente" significa un intervalo que rodea a un valor numérico particular que incluye aquel que se esperaría que resultara de error experimental normal al hacer una medición. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el término "aproximadamente" cuando se usa en conexión con un valor numérico particular significa $\pm 20\%$, a menos que se establezca específicamente que sea $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, o $\pm 20\%$ del valor numérico.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en

donde el alquilo opcionalmente puede ser sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe aquí. El término "alquilo" también abarca tanto alquilo lineal como ramificado, a menos que se especifique otra cosa. En ciertas modalidades, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal que tiene 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. Como se usa aquí, grupos alquilo de C_{1-6} lineal y de C_{3-6} ramificado también se refieren como "alquilo inferior". Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo de C_{1-6} se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. Se entiende en la técnica química, que el uso de las cadenas más largas descritas aquí pueden ser apropiadas, o apropiadas sólo en cantidades limitadas, dentro de una molécula de modo que las propiedades de la molécula resultante (tales como solubilidad) sean apropiadas para el uso. Por lo tanto, aunque los expertos en la técnica usan los sustituyentes alquilo de longitud más larga anteriores, se usarán sólo cuando sea apropiado proveer la función deseada.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático monovalente monocíclico que

29


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 de anillo. Ejemplos de arilo grupos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, en donde uno de los anillos es aromático y los otros de los cuales pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas modalidades, arilo también puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe aquí.

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 independientemente seleccionados de 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 que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga por lo menos un átomo de carbono. El heteroarilo se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en 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 de anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo,

55
~~12~~

piridazinilo y triazinilo. Ejemplos de bicíclico heteroarilo grupos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, 5 benzopiraniilo, indoliziniilo, benzofuraniilo, isobenzofuraniilo, cromoniilo, coumariniilo, cinnoliniilo, quinoxaliniilo, indazolilo, puriniilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclico incluyen, pero no 10 se limitan a, carbazolilo, bencindolilo, fenantroliniilo, acridiniilo, fenantridinilo y xantenilo. En ciertas modalidades, heteroarilo también puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z como se describe aquí.

15 El término "alquenoilo", como se usa aquí, se refiere a -C(O)-alqueniilo. El término "alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una modalidad, uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alqueniilo puede ser opcionalmente 20 sustituido con uno o más sustituyentes Z como se describe aquí. El término "alqueniilo" también abarca radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o alternativamente, configuraciones "Z" y "E", como lo apreciarán los expertos en la técnica. Como se usa aquí, el término "alqueniilo" abarca 25 tanto alqueniilo lineal como ramificado, a menos que se especifique otra cosa. Por ejemplo, alqueniilo de C₂₋₆ 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. 30 En ciertas modalidades, el alqueniilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 30 (C₂₋₃₀), 2 a 24 (C₂₋

31

24), 2 a 20 (C_{2-20}), 2 a 15 (C_{2-15}), 2 a 12 (C_{2-12}), 2 a 10 (C_{2-10}) o 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 30 (C_{3-30}), 3 a 24 (C_{3-24}), 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. Ejemplos de grupos alquenoilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, 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.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico y/o sistema de anillo multicíclico que contiene por lo menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos de anillo no aromáticos son heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; y los átomos de anillo restantes son átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo o 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 de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillo fusionado o en puente, y en el cual los átomos de nitrógeno o azufre pueden ser opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden ser opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos pueden ser parcialmente o completamente saturados o aromáticos. El heterociclilo se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé por resultado



la creación de un compuesto estable. Ejemplos de dichos
radicales heterocíclico incluyen, pero no se limitan a,
acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, bencindolilo,
benzoisoxazolilo, bencisoxazinilo, benzodioxanilo,
5 benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo,
benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranilo,
benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo,
benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo,
benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo,
10 benzoxazolilo, benzotiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo,
cromanilo, cromonilo, cinolinilo, coumarinilo,
decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo,
dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo,
dihidrofurilo, dihidropiranilo, dioxolanilo,
15 dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo,
dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-
ditianilo, furanonilo, furanilo, imidazolidinilo,
imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo,
imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizinilo,
20 indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo,
isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo,
isocoumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo,
isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo,
morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo,
25 octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo,
oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo,
perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo,
fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo,
piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo,
30 purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo,
piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo,

pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, 5 tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, y 1,3,5-tritiano. En ciertas modalidades, heterocíclico puede ser también opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z como se describe aquí.

10 El término "halógeno", "halogenuro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y/o yodo.

El término "opcionalmente sustituido" significa que un grupo, incluyendo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo, 15 puede ser sustituido con uno o más sustituyentes Z, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Z, en donde cada Z es independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, halo, oxo, nitro, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, 20 cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₄, 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^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, 25 -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 es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, arilo de C₆₋₁₄, aralquilo de C₇₋₁₄, heteroarilo, o heterociclilo; o R^f y R^g 30 junto con el átomo N al cual están unidos forman heterociclilo.

34
29

El término "solvato" se refiere a un compuesto provisto aquí o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalente. En donde el
5 solvente es agua, el solvato es un hidrato.

De conformidad con esta descripción, el término "que comprende" es inclusiva o de extremo abierto y no excluye elementos adicionales, no mencionados, o pasos de método; el término "que consiste de" excluye cualquier
10 elemento, paso o ingrediente no especificado; y el término "que consiste esencialmente de" excluye cualquier elemento, paso o ingrediente que materialmente cambia una característica básica de la invención.

En algunas modalidades, la formulación de la
15 invención provista aquí comprende por lo menos un lípido, preferiblemente un fosfolípido, por lo menos un agente tensoactivo, preferiblemente un agente tensoactivo no iónico, opcionalmente suspendido en un medio farmacéuticamente aceptable, preferiblemente una solución acuosa,
20 preferiblemente que tiene un pH que varía de 3.5 a 9.0, preferiblemente de 4 a 7.5. La formulación de la invención opcionalmente puede contener reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes, y/o espesantes. En algunas
25 modalidades, la formulación de la invención comprende una mezcla de más de un lípido, preferiblemente más de un fosfolípido. En algunas modalidades, la formulación de la invención consiste esencialmente de por lo menos un lípido, preferiblemente un fosfolípido, por lo menos un agente
30 tensoactivo, preferiblemente un agente tensoactivo no iónico, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente

35

reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes, y/o espesantes. En algunas modalidades, la formulación de la invención consiste de por lo menos un lípido, preferiblemente un fosfolípido, por lo menos un agente tensoactivo, preferiblemente un agente tensoactivo no iónico, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y uno o más de los siguientes: reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes y espesantes.

4.1. LÍPIDO

En el sentido de esta descripción, un "lípido" es cualquier sustancia, que tiene propiedades afines o similares a las de una grasa. Como regla general, tiene un grupo apolar extendido (la "cadena", X) y generalmente también una parte hidrofílica polar soluble en agua, el grupo "cabeza" (Y) y tiene la fórmula I básica:

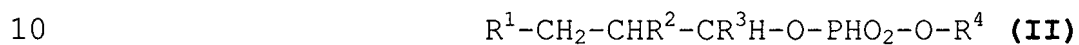
$$X-Y_n \text{ (I)}$$

en donde n es igual a o mayor que cero.

Lípidos con $n=0$ son referidos como lípidos apolares y lípidos con $n>1$ son referidos como lípidos polares. En este sentido, todas las sustancias anfifílicas, incluyendo, pero sin limitarse a glicéridos, glicerofosfolípidos, glicerofosfinolípidos, glicerofosfonolípidos, sulfolípidos, esfingolípidos, lípidos de isoprenoide, esteroides o esteroides y lípidos que contienen carbohidrato generalmente pueden ser referidos como lípidos, y se incluyen como tales en esta descripción. Una lista de lípidos relevantes y definiciones relacionadas con lípidos se provee en EP 0 475

160 A1 (véase, v.gr., p. 4, 1.8 a p. 6, 1.3) y patente Estadounidense No. 6,165,500 (véase, v.gr., col. 6, 1.10 a col. 7, 1.58), cada una incorporada aquí por referencia en su totalidad.

5 Un fosfolípido en varias modalidades puede contener (1) una porción derivada a partir de glicerol o una esfingosina, (2) un grupo fosfato, y/o (3) molécula orgánica simple tal como colina. Un fosfolípido como se utiliza aquí puede, por ejemplo, ser un compuesto de la fórmula II:

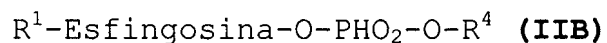


El grupo OH del fosfato es un radical hidroxilo o forma de anión hidroxilo (es decir, hidróxido), dependiendo del grado de la ionización del grupo. Además, R^4 puede ser un protón o un grupo alquilo de cadena corta, sustituido por un grupo alquiloamonio de tri-cadena corta, tal como un grupo trimetilamonio, o un grupo alquilo de cadena corta amino-sustituido, tal como grupo 2-trimetilamonio-etilo (colinilo) o grupo alquilo corto de 2-dimetilamonio.

15

Un esfingofosfolípido es, por ejemplo, un compuesto de la fórmula II:

20



en donde R^1 es un ácido graso unido mediante un enlace de amida al nitrógeno de la esfingosina y R^4 tiene el significado dado bajo la fórmula II.

25 Un lípido preferiblemente es una sustancia de la fórmula II o IIB, en donde R^1 y/o R^2 son acilo o alquilo, n-hidroxiacilo o n-hidroxi alquilo, pero también puede ser ramificado, con uno o más grupos metilo unidos en casi cualquier punto de la cadena; usualmente, el grupo metilo está cerca del extremo de la cadena (iso o anteiso). Los radicales R^1 y R^2 pueden ser además saturados o insaturados

30

37

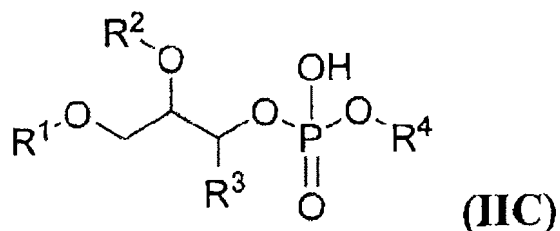
(mono-, di- o poli-insaturados). R^3 es hidrógeno y R^4 es 2-trimetilamonio-etilo (el último corresponde al grupo de cabeza de fosfatidilcolina), 2-dimetilamonio-etilo, 2-metilamonio-etilo o 2-aminoetilo (correspondiente al grupo de

5 cabeza fosfatidiletanolamina). R^4 también puede ser un protón (dando ácido fosfatídico), una serina (dando fosfatidilserina), un glicerol (dando fosfatidilglicerol), un inositol (dando fosfatidilinositol), o un grupo alquiloamina (dando fosfatidiletanolamina en caso de una etilamina), si se

10 escoge usar un glicerofosfolípido natural. De otra manera, cualquier otro fosfato suficientemente polar, de tal manera que forme una bicapa de lípido, se puede considerar también para hacer las formulaciones de la descripción.

Un fosfolípido es, por ejemplo, un compuesto de la

15 Formula IIC:



20 en donde R^1 y R^2 son independientemente cualquier grupo acilo, grupo alquilo, grupo n-hidroxiacilo, o grupo n-hidroxi alquilo, muy frecuentemente derivado de un ácido graso o un alcohol graso, en donde R^1 y R^2 también pueden ramificarse, con uno o más grupos metilo unidos en casi

25 cualquier punto de la cadena; usualmente, el grupo metilo se encuentra cerca del extremo de la cadena (iso o anteiso), en donde R^1 y R^2 no pueden ser ambos hidrógeno, OH o un grupo alquilo de C_1-C_3 . Los radicales R^1 y R^2 pueden además ya sea ser saturados o insaturados (mono-, di- o poliinsaturados).

30 R^3 es generalmente un hidrógeno. El grupo OH del fosfato es un radical hidroxilo o forma de anión hidroxilo (es decir,

hidróxido), dependiendo del grado de la ionización del grupo. Además, R^4 puede ser un protón o un grupo alquilo de cadena corta, sustituido por un grupo alquilamonio de cadena tri-corta, tal como un grupo trimetilamonio, o un grupo alquilo de cadena corta amino-sustituido, tal como grupo 2-trimetilamonio-etilo (colinilo) o grupo alquilo corto de 2-dimetilamonio. R^4 puede ser 2-trimetilamonio-etilo (el último corresponde al grupo de cabeza de fosfatidilcolina), 2-dimetilamonio-etilo, 2-metilamonio-etilo o 2-aminoetilo (correspondiente al grupo de cabeza fosfatidiletanolamina). R^4 también puede ser un protón (dando ácido fosfatídico), una serina (dando fosfatidilserina), un glicerol (dando fosfatidilglicerol), un inositol (dando fosfatidilinositol), o un grupo alquilamina (dando fosfatidiletanolamina en caso de una etilamina), si uno elije usar un glicerofosfolípido natural. De otra manera, cualquier otro éster fosfato suficientemente polar, de manera que formará una bicapa de lípido, puede considerarse también para hacer las formulaciones de la descripción.

La Tabla 1 enlista los fosfolípidos preferidos de acuerdo con una de las modalidades de la descripción.

La tabla 1 da una lista de los fosfolípidos preferidos de conformidad con una modalidad de la descripción.

Tabla 1: (Fosfo)lípidos preferidos

Cadena de grasa		Fosfolípido: Tipo y Carga					
Nombre(s)	Longitud: No. de dobles enlaces	Fosfatidil- colina /±	Fosfatidil- etanolamina /±	Esfingomielin a /+	Fosfatidil- glicerol /-	Fosfatidil- inositol /-	Acido fosfatidico /-
		Lípido principal, L1	Lípido principal, L1	Lípido principal, L1	Lípido auxiliar, L2	Lípido auxiliar, L2	Lípido auxiliar, L2
5	Behen(o)ilo	C24					
	Euca(o)ilo	C22					
		C22:1-13cis					
	Araquin(o)ilo	C20					
	Gadolen(o)ilo	C20:1-11cis					
10	Araquidon(o)ilo	C20:4-5,8,11,14cis					
	Ole(o)ilo	C18:1-9cis	DOPC	DOPE	SM-oleilo	DOPG	DOPI
	Estear(o)ilo	C18					DOPA
	Linol(o)ilo	C18:2-9,12cis	Soya-PC / Huevo-PC)	Soya-PE / Huevo-PE)	Cerebro SM	Soya-PC / Huevo-PC)	Soya-PI / Higado-PI)
	Linole(n/o)ilo	C18:3-9,12,15cis					Soya-PA / Huevo-PA)
	Palmitole(o)ilo	C18:1-9cis					
	Palmit(o)ilo	C16					
	Mirist(o)ilo	C14	DMPC	DMPE	SM-miristilo	DMPG	DMPI
	Laur(o)ilo	C12	DLPC	DLPE	SM-alurilo		DLPA
	Capr(o)ilo	C10					
Relación de intervalo de concentración L1/L2 (M/M)			1/0	1/0	10/1-1/1	10/1-3/1	10/1-5/1
Intervalo de concentración de "Lípido total"* (% en peso)			0.5-45	0.5-45	0.5-40	0.5-40	0.5-40
"Lípido total" incluye fosfolípido(s), agente tensoactivos(s) y todos los excipientes lipofílicos							

39

40

Los lípidos preferidos en el contexto de esta descripción son sin carga y forman bicapas estables, bien hidratadas; fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolamina y esfingomielinas son los más prominentes representativos de dichos lípidos. Cualquiera de esos puede tener cadenas como se dan en la lista de la tabla 1, las que forman bicapas de fase fluida, siendo preferidas aquellas en las cuales las cadenas de lípido están en estado desordenadas.

Diferentes lípidos negativamente cargados, es decir, aniónicos, también se pueden incorporar en bicapas de lípido vesiculares. Ejemplos atractivos de esos lípidos cargados son fosfatidilgliceroles, fosfatidilinositoles y, algo menos preferido, ácido fosfatídico (y su éster de alquilo) o fosfatidilserina. Un experto en la técnica se percatará que es menos recomendable hacer vesículas sólo a partir de los lípidos cargados que usarlos en una combinación con componente(s) de bicapa electro-neutras. En el caso de usar lípidos cargados, composición reguladora de pH y/o cuidado de pH se deben seleccionar para asegurar el grado deseado de ionización de grupo de cabeza de lípido y/o el grado deseado de interacción electrostática entre el fármaco, opuestamente, cargado y moléculas de lípido. Más aún, igual que con lípidos neutros, los componentes de lípido de bicapa cargados en principio pueden tener cualquiera de las cadenas listadas en la Tabla 1. Las cadenas que forman bicapas de

41



lípido de fase fluida son claramente preferidas, sin embargo, debido al papel de incremento de adaptabilidad de vesícula de incrementar fluidez de la cadena de grasa, y debido a mejor capacidad de los lípidos en fase fluida para mezclarse unos
5 con otros.

La cadena derivada de ácido graso o alcohol graso de un lípido es típicamente seleccionada entre los tipos de cadena alifática básicos dados en las siguientes tablas:

10 Tabla 2: Los residuos de cadena de grasa saturada, recta, básica, (más) preferidos

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

Tabla 3: Los residuos de cadena de grasa monoenoicos (más) preferidos

20	Designación corta	Nombre sistemático	Nombre trivial
	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-Vacénico
	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	Erúcico
	15-24:1 / 24:1(n-9)	cis-15-Tetracosenoico	Nervoni
25	3t-18:1	trans-3-Hexadecenoico	
	9t-18:1	trans-9-Octadecenoico	Elaidico
	11t-18:1	trans-11-Octadecenoico	Vacénico

42

Tabla 4: Los residuos de cadena de grasa dienoicos y polienoicos (más) preferidos

	Designación corta	Nombre sistemático	Nombre trivial
	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 / 16:3(n-3)	7-cis, 10-cis, 13-cis-Hexadecatrienoico	
5	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-Eleosteárico
	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	
10	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 todo-cis-Eicosatrienoico	'Mead's'
	5,8,11,14c-20:4 / 20:4(n-6)	5,8,11; 14-todo-cis-Eicosatetraenoico	Araquidónico
	8,11,14,17c-20:4 / 20:4(n-3)	8,11,14,17-todo-cis-Eicosatetraenoico	
	5,8,11,14,17c-20:5 o 20:5(n-3)	5,8,11,14,17-todo-cis-Eicosapentaenoico	
15	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 / 22:3(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	

También son posibles otras combinaciones de doble enlace o posiciones.

Los residuos grasos adecuados 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 la cadena de ácido 10-R-metiloctadecanoico o tuberculoesteárico.

Relativamente importantes entre ácidos grasos ramificados son también los isoprenoides, muchos de los cuales son derivados de 3,7,11,15-tetrametilhexadec-trans-2-en-1-ol, la porción alcohol alifático de la clorofila. Ejemplos incluyen ácido
5 5,9,13,17-tetrametiloctadecanoico y especialmente ácidos 3,7,11,15-tetrametilhexadecanoico (fitánico) y 2,6,10,14-tetrametilpentadecanoico (pristánico). Una buena fuente de ácido 4,8,12-trimetiltridecanoico son organismos marinos. La combinación de dobles enlaces y cadenas laterales en un
10 residuo de grasa también son posibles.

Alternativamente, los residuos de grasa adecuados pueden portar uno o unos cuantos grupos oxi- o cíclicos, especialmente en la mitad o hacia el extremo de una cadena. Los más prominentes entre los últimos, ácidos grasos
15 alicíclicos, son aquellos que comprenden un anillo de ciclopropano (y algunas veces ciclopropeno), pero también se pueden encontrar anillos de ciclohexilo y cicloheptilo y podrían ser útiles para los propósitos de esta descripción. Los ácidos grasos de 2-(D)-hidroxi son más ubicuos que los
20 ácidos grasos alicíclicos, y también son constituyentes importantes de esfingolípidos. También interesantes son ácidos 15-hidroxi-hexadecanoico y 17-hidroxi-octadecanoico, y quizás ácido 9-hidroxi-octadeca-trans-10, trans-12-dienoico (dimorfecólico) y 13-hidroxi-octadeca-cis-9,trans-11-dienoico
25 (coriólico). Discutiblemente, el hidroxilo-ácido graso más

44
✓

prominente en uso farmacéutico actual es ácido ricinoleico, ácido (D-(-)12-hidroxi-octadec-cis-9-enoico, que comprende hasta 90% de aceite de ricino, que también a menudo se usa en forma hidrogenada. Epoxi-, metoxi-, y furanoide-ácidos grasos son sólo de interés práctico limitado en el contexto de esta descripción.

Hablando en términos generales, la insaturación, ramificación o cualquier otro tipo de derivación de un ácido graso es mejor compatible con la intención de la presente descripción del sitio de dicha modificación está en la parte media o terminal de una 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 sobre aquellos con múltiples dobles enlaces, debido a sensibilidad a oxidación de los últimos. Más aún, los lípidos de cadena simétrica están generalmente mejor adaptados que los lípidos de cadena asimétrica.

Un lípido preferido de la fórmula II es, por ejemplo, una fosfatidilcolina natural, que antes se llamaba lecitina. Se puede obtener de huevo (rico en radicales palmítico, $C_{16:0}$, y oleico, $C_{18:1}$, pero también que comprende esteárico, $C_{18:0}$, palmitoleico, $C_{16:1}$, linolénico, $C_{18:2}$, y araquidónico, $C_{20:4}$), soya (rica en cadenas de C_{18} insaturadas, pero también que contiene algún radical palmítico, entre

45

algunos otros), coco (rico en cadenas saturadas), olivas (ricas en cadenas monoinsaturadas), azafrán (cártamo) y girasoles (ricos en ácido n-6 linoleico), semilla de linaza (rica en ácido n-3 linolénico), de grasa de ballena (rica en cadenas monoinsaturadas n-3), de primavera o primula (rica en cadenas n-3). Fosfatidil etanolaminas naturales preferidas (antes llamadas cefalinas) frecuentemente se originan de huevo o soya. Las esfingomielinas preferidas de origen biológico se preparan típicamente de huevo o tejido cerebral.

10 Las fosfatidilserinas preferidas también típicamente se originan de material cerebral, mientras que el fosfatidilglicerol es preferiblemente extraído de bacterias, tales como *E. Coli*, o bien se preparan por medio de transfosfatidilación, usando fosfolipasa D, empezando con una

15 fosfatidilcolina natural. Los fosfatidilinositoles preferiblemente usados son aislados de fosfolípidos de soya comerciales o extractos de hígado de bovino. El ácido fosfatídico preferido es extraído de cualquiera de las fuentes mencionadas o preparado usando fosfolipasa D de una

20 fosfatidilcolina adecuada.

Además, fosfatidilcolinas sintéticas (R^4 en la fórmula II corresponde a 2-trimetilamonio-etilo), y R^1 y R^2 son cadenas alifáticas, como se define en el párrafo anterior con 12 a 30 átomos de carbono, preferencialmente con 14 a 22

25 átomos de carbono, y aún más preferido con 16 a 20 átomos de

46
~~44~~

carbono, con la condición de que las cadenas se deben escoger para asegurar que las ESAs resultantes comprenden bicapas de lípido fluidas. Esto típicamente significa el uso de cadenas saturadas relativamente cortas e insaturadas relativamente más largas. Las esfingomielinas sintéticas (R^4 en la fórmula HB corresponden a 2-trimetilamonio-etilo), y R^1 es una cadena alifática, como se define en el párrafo anterior, con 10 a 20 átomos de carbono, preferencialmente con 10 a 14 átomos de carbono por cadena completamente saturada y con 16-20 átomos de carbono por cadena insaturada.

Las fosfatidiletanolaminas sintéticas (R^4 es 2-aminoetilo), ácidos fosfatídicos sintéticos (R^4 es un protón) o su éster (R^4 corresponde, por ejemplo, a un alquilo de cadena corta, tal como metilo o etilo), fosfatidilserinas sintéticas (R^4 es L- o D-serina), o fosfatidil(polo)alcoholes sintéticos, tales como fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol (R^4 es L- o D-glicerol) son preferidas como lípidos, en donde R^1 y R^2 son residuos grasos de tipo y longitud idénticos o moderadamente diferentes, especialmente como los que se dan en las tablas correspondientes dadas anteriormente en el texto. Más aún, R^1 puede representar alquenoilo y R^2 grupos hidroxialquilo idénticos, tales como tetradecilhidroxi o hexadecilhidroxi, por ejemplo, en ditetradecil o dihexadecilfosfatidilcolina o etanolamina, R^1 puede representar alquenoilo y R^2 hidroxiacilo, tal como un

plasmalógeno (R^4 trimetilamonio-etilo), o R^1 puede ser acilo, tal como laurilo, miristoilo o palmitoilo y R^2 puede representar hidroxilo como, por ejemplo, en lisofosfatidilcolinas o lisofosfatidilglicerol o
5 lisofosfatidiletanolaminas naturales o sintéticos, tales como 1-miristoil o 1-palmitoilisofosfatidilocolina o-fosfatidiletanolamina; frecuentemente, R^3 representa hidrógeno.

Un lípido de la fórmula IIB también es un lípido
10 adecuado dentro del sentido de esta descripción. En la fórmula HB, $n=1$, R^1 es un grupo alquenilo, R^2 es un grupo acilamido, R^3 es hidrógeno y R^4 representa 2-trimetilamonio-etilo (grupo colina). Dicho lípido se conoce con el nombre de esfingomielina.

15 Los lípidos adecuados además son un análogo de lisofosfatidilcolina, tal como 1-lauroil-1,3-dihidroxipropano-3-fosforilcolina, un monoglicérido, tal como monooleína o monomiristina, un cerebrósido, ceramida polihexósido, sulfatida, esfingoplasmalógeno, un gangliósido
20 o un glicérido, que no contienen un grupo fosforilo o fosfono o fosfino libre o esterificado en la posición 3. Un ejemplo de dicho glicérido es diacilglicérido o 1-alquenilo-1-hidroxi-2-acil glicérido con algunos grupos acilo o alquenilo, en donde el grupo 3-hidroxi es eterificado por uno
25 de los carbohidratos nombrados, por ejemplo, por un grupo

galactosilo tal como una monogalactosilo glicerina.

Los lípidos con grupo de cabeza o cadena deseables propiedades también se pueden formar por medios bioquímicos, por ejemplo, por medio de fosfolipasas (tales como fosfolilpasa A1, A2, B, C y, en particular, D), desaturasas, 5 elongasas, aciltransferasas, etc., de precursores naturales o sintéticos.

Además, un lípido adecuado es cualquier lípido, que esté contenido en membranas biológicas y pueda ser extraído con la ayuda de solventes orgánicos polares, tales como 10 cloroformo. Además de los lípidos ya mencionados, dichos lípidos también incluyen, por ejemplo, esteroides, tales como estradiol, o esteroides, tales como colesterol, beta-sitosterol, desmosterol, 7-keto-colesterol o beta-colestanol, 15 vitaminas solubles en grasa, tales como retinoides, vitaminas, tales como vitamina A1 o A2, vitamina E, vitamina K, tal como vitamina K1 o K2 o vitamina D1 o D3, etc.

Los componentes anfifílicos menos solubles comprenden o preferiblemente comprenden un lípido sintético, 20 tal como un miristoleoilo, palmitoleoilo, petroselinilo, petroselaidilo, oleoilo, elaidilo, cis- o trans-vacenoilo, linolilo, linolenilo, linolaidilo, octadecatetraenoilo, gondoilo, eicosaenoilo, eicosadienoilo, eicosatrienoilo, araquidoilo, cis- o trans-docosaenoilo, docosadienoilo, 25 docosatrienoilo, docosatetraenoilo, lauroilo, tridecanoilo,

49

miristoilo, pentadecanoilo, palmitoilo, heptadecanoilo, estearoilo o nonadecanoilo, glicerofosfolípido o derivados correspondientes con cadenas ramificadas o un derivado de dialquilo o esfingosina correspondiente, glicolípido u otro
5 lípido de diacilo o dialquilo.

El componente(s) anfifílico(s) más soluble es/son frecuentemente derivados de componentes menos solubles listados antes, para incrementar la solubilidad, sustituido y/o en complejo y/o asociado con un sustituyente butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo,
10 decanoilo o undecanoilo o varios, mutuamente independientes, sustituyentes seleccionados o con un material diferente para mejorar la solubilidad.

Un lípido adecuado adicional es un derivado diacil-
15 o dialquil-glicerofosfoetanolamina azo polietoxileno, una didecanoilfosfatidilcolina o un diacilfosfooligo-maltobionamida.

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

25 En algunas modalidades, el lípido en la formulación

50
~~50~~

no comprende un alquil-lisofosfolípido. En algunas modalidades, el lípido en la formulación no comprende una polienoilfosfatidilcolina.

5

4.2. AGENTE TENSOACTIVO

El término "agente tensoactivo" tiene su significado usual. Una lista de agentes tensoactivos relevantes y definiciones relacionadas con agentes tensoactivos se provee en EP 0 475 160 A1 (véase, v.gr., p. 6, 1. 5 a p.14. 1.17) y patente Estadounidense No. 6,165,500 (véase, v.gr., col. 7, 1. 60 a col. 19, 1. 64), cada una incorporada aquí por referencia en su totalidad, y en manuales sobre agentes tensoactivos o farmacéuticos apropiados, tales como Handbook of Industrial Surfactants o US Pharmacopoeia, Pharm. Eu. En algunas modalidades, los agentes tensoactivos son aquellos descritos en las tablas 1-18 de la publicación de solicitud de patente Estadounidense No. 2002/0012680 A1, publicada el 31 de enero de 2002, cuya descripción se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

La siguiente lista por lo tanto sólo ofrece una selección, que de ninguna manera es completa o exclusiva, de varias clases de agentes tensoactivos que son particularmente comunes o útiles junto con la presente solicitud de patente. Los agentes tensoactivos preferidos para usarse de conformidad con las descripciones incluyen aquellos con un

25



HLB mayor que 12. La lista incluye ácidos grasos de cadena larga ionizados o alcoholes grasos de cadena larga, sales de amonio de grasa de cadena larga, tales como sales de alquil- o alquenoil-trimetil-, -dimetil- y -metil-amonio, sales de alquil- o alquenoil-sulfato, dimetil-aminoóxidos de cadena 5 grasa larga, tales como alquil- o alquenoil-dimetil-aminoóxidos, cadena de grasa larga, por ejemplo, alcanoil, dimetil-aminoóxidos y especialmente dodecil dimetil-aminoóxidos, cadena de grasa larga, por ejemplo alquil-N- 10 metilglucamidas y alcanoil-N-metilglucamidas, tales como MEGA-8, MEGA-9 y MEGA-10, N,N-dimetilglicinas de cadena grasa N-larga, por ejemplo N-alquilo-N,N-dimetilglicinas, 3-(dimetilamonio de cadena de grasa larga)-alcansulfonatos, por ejemplo 3-(acildimetilamonio)-alcanesulfonatos, derivados de 15 cadena de grasa larga de sales de sulfosuccinato, tales como sales de bis(2-etilalquil)sulfosuccinato, sulfobetainas de cadena de grasa larga, por ejemplo acil-sulfobetainas, betainas de cadena de grasa larga, tales como EMPIGEN BB o ZWITTERGENT-3-16, -3-14, -3-12, -3-10, o -3-8, o éteres 20 acilfenílicos de polietilen-glicol, especialmente éter octilfenílico de nonaetilenglicol, éteres de cadena larga de polietileno, especialmente éteres acílicos de polietileno, tales como éter decílico de nonaetileno, éter dodecílico de nonaetileno o éter dodecílico de octaetileno, éteres 25 isoacílicos de polietilenglicol, tales como éter

52
11

isotridecílico de octaetilenglicol, ésteres de cadena de
grasa larga de polietilenglicol-sorbitán, por ejemplo ésteres
acílicos de polietilenglicol-sorbitán y especialmente
monolaurato de polioxietileno (v.gr., polisorbato 20 o Tween
5 20), monooleato de polioxietilen-sorbitán (v.gr., polisorbato
80 o Tween 80), monolauroleilato de polioxietilen-sorbitán,
monopetroselinato de polioxietilen-sorbitán, monoelaidato de
polioxietilen-sorbitán, miristoleilato de polioxietilen-
sorbitán, palmitoleinilato de polioxietilen-sorbitán, p-
10 etroselinilato polioxietilen-sorbitán, éteres de cadena de
grasa larga de polihidroxietileno, por ejemplo, éteres
acílicos de polihidroxietileno, tales como éteres laurílicos
de polihidroxietileno, éteres miristoílicos de
polihidroxietileno, éteres cetilestearílico de
15 polihidroxietileno, éteres palmitílicos de
polihidroxietileno, éteres aoleoílicos de polihidroxietileno,
éteres palmitoleoílicos de polihidroxietileno, éteres
linoleílicos de polihidroxietileno, éteres 4, o 6, u 8, o 10,
o 12-laurílicos, miristoílicos, palmitoílicos,
20 palmitoleílicos, oleoílicos o linoeílicos de
polihidroxietileno (serie Brij), o en los ésteres
correspondientes, polihidroxietilen-laurato, -miristato,
-palmitato, -estearato u -oleato, especialmente
polihidroxietileno-8-estearato (Myrj 45) y polihidroxietilen-
25 8-oleato, aceite de ricino polietoxilado 40 (Cremophor EL),

53
/

sorbitán-cadena de ácido graso mono-larga, por ejemplo alquiloato (serie Arlacel o Span), especialmente como monolaurato de sorbitán (Arlacel 20, Span 20), cadena de grasa larga, por ejemplo acil-N-metilglucamidas, alcanoil-N-metilglucamidas, especialmente decanoil-N-metilglucamida, dodecanoil-N-metilglucamida, sulfatos de cadena de grasa larga, por ejemplo alquil-sulfatos, sales de alquilsulfato, tales como lauril-sulfato (SDS), oleoil-sulfato; tioglucósidos de cadena de grasa larga, tales como alquilotioglucósidos y especialmente heptil-, octil- y nonil-beta-D-tioglucopiranosido; derivados de cadena de grasa larga de varios carbohidratos, tales como pentosas, hexosas y disacáridos, especialmente alquil-glucósidos y maltósidos, tales como hexil-, heptil-, octil-, nonil- y decil-beta-D-glucopiranosido o D-maltopiranosido; además, una sal, especialmente una sal de sodio, de colato, desoxicolato, glicocolato, glicodeoxicolato, taurodeoxicolato, taurocolato, una sal de ácido graso, especialmente oleato, elaidato, linoleato, laurato o miristato, muy frecuentemente en forma de sodio, lisofosfolípidos, ácido n-octadecilen-glicerofosfatídico, octadecilen-fosforilglicerol, octadecilen-fosforilserina, ácidos n-cadena de grasa n-larga-glicero-fosfatídicos, tales como ácidos n-acil-glicero-fosfatídicos, especialmente ácidos lauril-glicero-fosfatídicos, ácido oleoil-glicero-fosfatídico, cadena de

54
/

grasa n-larga-fosforilglicerol, tal como n-acil-fosforilglicerol, especialmente lauril-, miristoil-, oleoil- o palmitoeloil-fosforilglicerol, cadena de grasa n-larga-fosforilserina, tal como n-acil-fosforilserina, especialmente
5 lauril-, miristoil-, oleoil- o palmitoeloil-fosforilserina, ácido n-tetradecil-glicero-fosfatídico, n-tetradecil-fosforilglicerol, n-tetradecil-fosforilserina, correspondiente-, elaidoil-, vaccenil-lisofosfolípidos, fosfolípidos de cadena corta correspondientes, así como
10 todos los activos de superficie y por lo tanto polipéptidos desestabilizadores de membrana. Cadenas de agente tensoactivo se escogen típicamente para estar en estado fluido o por lo menos para ser compatibles con el mantenimiento de estado de cadena fluido en agregados de vehículo.

15 La tabla 5 da una lista de los agentes tensoactivos preferidos de conformidad con una modalidad de la descripción.

Tabla 5: Agentes tensoactivos preferidos

Cadena de grasa		Agentes tensoactivos no iónicos (S)				Nombres de marcas seleccionadas
Nombre(s)	Longitud: Número de dobles enlaces	cabeza/tipo/TM				
		éster de POE-sorbitan	Éter POE	Éster POE	Éter POE-fenoxi	
		Tween	Brij, Macrogol	Myrj, Nonex	Triton	
5	Behen(o)ilo	C24				
	Euca(o)ilo	C22				
		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	
10	Linol(o)ilo	C18:2-9,12cis				
	Linole(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	
	Capr(o)ilo	C10				
	Relación de intervalo de concentración L/S (M/M)		5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	4/1 - 3/2
		NN: no disponible en el mercado pero en principio adecuado				
		**Triton no es un oleato, sino un derivado de octilfenoxi-POE				
		Myrj-45: Estearoil-E08; Myrj-49: Estearoil-E020 (no en el mercado);				
		Myrj-59: Estearoil-E0100; Myrj-52: Estearoil-E040;				
		Simulsol-2599 = Macrogol-10-oleato				
		Brij-98: Oleoil-E020				
		Brij-35: Lauril-E023				

55

En ciertas modalidades, el agente tensoactivo es un agente tensoactivo no iónico. El agente tensoactivo puede estar presente en la formulación en aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 4%,
5 aproximadamente 4% a aproximadamente 7% o aproximadamente 7% a aproximadamente 10% en peso. En algunas modalidades, la cantidad de agentes tensoactivos en la formulación es de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.5%. En ciertas modalidades, el agente tensoactivo no iónico se selecciona
10 del grupo que consiste de: polioxietilensorbitanes (agentes tensoactivos de polisobato), estearatos de polihidroxietileno o éteres laurílicos de polihidroxietileno (agentes tensoactivos Brij). En una modalidad específica, el agente tensoactivo es un monooleato de polioxietilen-sorbitán
15 (v.gr., 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, que puede contener uno más dobles enlaces, grupos ramificados o ciclos.

20

4.3. FORMULACIONES

En algunas modalidades, las formulaciones de la invención comprenden sólo un lípido y sólo un agente tensoactivo. En otras modalidades, las formulaciones de la
25 invención comprenden más de un lípido y sólo un agente

57
LB

tensoactivo, v.gr., dos, tres, cuatro o más lípidos y un agente tensoactivo. En otras modalidades, las formulaciones de la invención comprenden sólo un lípido y más de un agente tensoactivo, v.gr., dos, tres cuatro o más agentes 5 tensoactivos y un lípido. En otras modalidades, las formulaciones de la invención comprenden más de un lípido y más de un agente tensoactivo, v.gr., dos, tres, cuatro o más lípidos y dos, tres, cuatro o más agentes tensoactivos.

Las formulaciones de la invención pueden tener un 10 intervalo de relaciones de lípido a agente tensoactivo. Las relaciones se pueden expresar en términos de términos molares (mol de lípido/mol de agente tensoactivo). La relación molar de lípido a agente tensoactivo en las formulaciones puede ser de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 30:1, de 15 aproximadamente 1:2 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 5: 1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 30:1, o de 20 aproximadamente 20:1 a aproximadamente 30:1 En ciertas modalidades, la relación molar de lípido a agente tensoactivo en las formulaciones de la invención puede ser de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1. En ciertas modalidades, la relación es de aproximadamente 1:1 a 25 aproximadamente 2:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente

58
GP

3:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 5:1 o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En ciertas modalidades, la relación molar es de aproximadamente 10:1 a

5 aproximadamente 30:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 25:1, y de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 25:1. En modalidades específicas, la relación de lípido a agente tensoactivo es aproximadamente 1.0:1.0,

10 aproximadamente 1.25:1.0, aproximadamente 1.5/1.0, aproximadamente 1.75/1.0, aproximadamente 2.0/1.0, aproximadamente 2.5/1.0, aproximadamente 3.0/1.0 o aproximadamente 4.0/1.0.

Las formulaciones de la invención también pueden

15 tener cantidades variables de la cantidad total de los siguientes componentes: lípido y agente tensoactivo combinados (TA). La cantidad de TA se puede establecer en términos de por ciento en peso de la composición total. En una modalidad, el TA es de aproximadamente 1% a

20 aproximadamente 40%, aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, aproximadamente 7.5% a aproximadamente 15%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 10% a aproximadamente 20% o aproximadamente 20% a aproximadamente 30%. En modalidades específicas, el TA es 8%, 9%, 10%, 15% o

25 20%.

59
EP

Intervalos seleccionados para cantidades de lípido totales y relaciones de lípido/agente tensoactivo (mol/mol) para las formulaciones de la invención se describen en la tabla 6 siguiente:

5

Tabla 6: Cantidad total y relaciones de lípido a agente tensoactivo

10

15

20

TA (y agente tensoactivo) (%)	Lípido/agente tensoactivo (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

Las formulaciones de la invención no comprenden un agente farmacéuticamente activo que ha recibido la aprobación para comercialización o normativa en cualquier país para el tratamiento de trastornos relacionados con deficiencias de

60
45

ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, o cualquier otro trastorno listado en lo anterior.

Las formulaciones de la invención pueden contener
5 opcionalmente uno o más de los siguientes ingredientes: co-solventes, quelatadores, reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, emolientes, humectantes, lubricantes y espesantes. Cantidades preferidas de componentes opcionales se describen en la tabla 7.

10 Las formulaciones de la invención pueden incluir un regulador de pH 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. Ejemplos de reguladores de pH incluyen, pero no se limitan a, reguladores de pH de acetato, reguladores de pH de lactato,
15 reguladores de pH de fosfato y reguladores de pH de propionato.

Las formulaciones de la invención típicamente están formuladas en medios acuosos. Las formulaciones se pueden formular con o sin co-solventes, tales como alcoholes
20 inferiores.

Un agente "microbicida" o "antimicrobiano" se añade comúnmente para reducir el conteo de bacterias en formulaciones farmacéuticas. Algunos ejemplos de microbicidas son alcoholes de cadena corta, incluyendo alcohol etílico e
25 isopropílico, clorbutanol, alcohol bencílico, alcohol

61
4

clorobencílico, alcohol diclorobencílico, hexaclorofeno; compuestos fenólicos, tales como cresol, 4-cloro-m-cresol, p-cloro-m-xilenol, diclorofeno, hexaclorofeno, povidona yodada; parabenos, especialmente alquil-parabenos, tales como metil-,
5 etil-, propil- o butil-parabeno, bencil-parabeno; ácidos, tales como ácido sórbico, ácido benzoico y sus sales; compuestos de amonio cuaternario, tales como sales dealconio, v.gr., un bromo, sales de benzalconio, tales como un cloro o un bromo, sales de cetrimonio, v.gr., un bromo, sales
10 de fenoalquecinio, tales como bromuro de fenododecinio, cloruro de cetilpiridinio y otras sales; además, compuestos de mercurio tales como acetato, borato o nitrato de fenilmercurio, tiomersal, clorhexidina o su gluconato, o cualesquiera compuestos antibióticamente activos de origen
15 biológico, o cualquier mezcla adecuada de los mismos.

Ejemplos de "antioxidantes" son hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitoluenop butilado (BHT) y di-ter-butilfenol (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX, etc.), ter-butilhidroquinona
20 (TBHQ), galato de propilo (PG), 1-O-hexil-2,3,5-trimetilhidroquinona (HTHQ); aminas aromáticas (difenilamina, p-alquilotio-o-anisidina, derivados de etilendiamina, carbazol, tetrahidroindenoindol); fenoles y ácidos fenólicos (guaiacol, hidroquinona, vanillina, ácidos gálicos y sus
25 ésters, ácido protocatequico, ácido quínico, ácido siríngico,

ácido elágico, ácido salicílico, ácido nordihidroguaiarético (NDGA), eugenol); tocoferoles (incluyendo tocoferoles (alfa, beta, gamma, delta) y sus derivados, tales como tocoferilo -acrilato (v.gr., -acetato, -laurato, -miristato, -palmitato, oleato, linoleato, etc., o uno y otro tocoferilo-lipoato), tocoferilo-POE-succinato; trolox y análogos de amida y tiocarboxamida correspondientes; ácido ascórbico y sus sales, isoascorbato, ácidos (2 ó 3 ó 6)-o-alquiloascórbicos, ésteres de ascorbilo (v.gr., 6-o-lauroilo, miristoilo, palmitoilo-, oleoilo, o linoleoilo-L-ácido ascórbico, etc.). También útiles son los compuestos preferencialmente oxidados, tales como bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiourea; agentes quelatadores, tales como EDTA, GDTA, desferral; sistemas de defensa endógenos diversos, tales como transferrina, lactoferrina, ferritina, cearuloplasmina, haptoglobion, hemopexina, albúmina, glucosa, ubiquinol-10); antioxidantes enzimáticos, tales como superóxido dismutasa y complejos de metal con una actividad similar, incluyendo catalasa, glutatión peroxidasa, y moléculas menos complejas, tales como beta-caroteno, bilirrubina, ácido úrico; flavonoides (flavonas, flavonoles, flavononas, flavanonaes, calconas, antocianinas), N-acetilcisteína, mesna, glutatión, derivados de tiohistidina, triazoles; taninos, ácido cinámico, ácidos hidroxycinamáticos y sus ésteres (ácidos y ésteres cumáricos, ácido cafeico y sus ésteres, ácido

ferúlico, ácido (iso-)clorogénico, ácido sinápico); extractos de especias (v.gr., de clavo, canela, salvia, romero, maíz, orégano, pimienta inglesa, nuez moscada); ácido carnósico, carnosol, ácido carsólico; ácido rosmarínico, rosmaridifenol, ácido gentísico, ácido ferúlico; extractos de harina de avena, tales como avenantramida 1 y 2; tioéteres, ditioéteres, sulfóxidos, disulfuros de tetralquilotiuram; ácido fítico, derivados de esteroide (v.gr., U74006F); metabolitos de triptofano (v.gr., 3-hidroxiquinurenina, ácido 3-hidroxiantranílico), y organocalcogénidos.

"Espesantes" se usan para incrementar la viscosidad de formulaciones farmacéuticas hacia y se pueden seleccionar a partir de polímeros hidrofílicos farmacéuticamente aceptables, tales como derivados de celulosa parcialmente eterificados, que comprenden carboximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil-, hidroxipropilmetil- o metil-celulosa; polímeros hidrofílicos completamente sintéticos que comprenden poliacrilatos, polimetacrilatos, poli(hidroxietil)-, poli(hidroxipropil)-, poli(hidroxipropilmetil)metacrilato, poliacrilonitrilo, metalil-sulfonato, polietilenos, polioxietilenos, polietilenglicoles, polietilenglicol-láctido, polietilenglicol-diacrilato, polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, poli(propilmetacrilamida), poli(propilen fumarato-co-etilenglicol), poloxámeros, poliaspartamida,

64


(hidrazina entrelazada) ácido hialurónico, silicón; gomas naturales que comprenden alginatos, carragenano, goma guar, gelatina, tragacanto, pectina (amidada), xantano, quitosán colágeno, agarosa; mezclas y derivados adicionales o co-
5 polímeros de los mismos y/u otros polímeros farmacéuticamente, o por lo menos biológicamente, aceptables.

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
10 formulaciones de la presente invención pueden estar en forma de una solución, suspensión, emulsión, crema, loción, pomada, gel, aspersión, solución formadora de película o laca.

En algunas modalidades, la invención se refiere al uso de una formulación vesicular como se describió antes para
15 la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos relacionados con deficiencias de ácidos grasos, metabolismo de ácido graso, y hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. En algunas modalidades, la invención se refiere a una formulación
20 vesicular o composición farmacéutica que comprende por lo menos un fosfolípido y un agente tensoactivo no iónico para el tratamiento de trastornos relacionados con deficiencias de ácidos grasos, metabolismo de ácido graso, y hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia donde la
25 formulación o composición farmacéutica se formula para

65


suministro subcutáneo, tópico o intravenoso.

La tabla 7 da una lista de los excipientes preferidos para la formulación.

Tabla 7: Excipientes preferidos para usarse en las formulaciones de la invención

	Actividad designada		Actividad designada		Actividad designada	
	Antioxidante	Rel. % en peso*	Antibiótico	Regulador de pH	Molar	
5	Primario					
	Hidroxianisol butilado, BHA	0.1-8	Acetato	30-50 mM	Acetato	30-150 mM
	Hidroxitolueno butilado, BHT	0.1-4	Alcohol bencilico	0.1-3	Fosfato	10-50 mM
	Timol	0.1-1	Butilparabeno	0.1-3	Trietanolamina.HCL	30-150 mM
	Metabisulfito (PM = 190.1)	1-5 mM	Etilparabeno	0.1-3		
	Bisulfito	1-5 mM	Imidurea (PM = 388.30)	0.1-1		
	Tiourea (PM = 76.12)	1-10 mM	Dimetoxano (PM = 174.2)	0.03-0.1		
	Monotioglicerol (PM = 108.16)	1-20 mM	Metilparabeno	0.1-5		
	Propilgalato (PM = 212.2)		Fenoxietanol	0.1-5		
	Ascorbato (PM = 175.3+ ion)	1-10 mM	Cloruro de benzalconio	0.01-0.2		
10	Palmitil-ascorbato		Cloruro de bencetonio	0.01-0.1		
	Tocoferol-PEG		Fenol	0.05-2		
	Secundario (quelatador)		Alcohol feniletílico	0.1-1		
	EDTA (PM = 292)	1-10 mM	Timerosal	0.005-0.1		
	EGTA (PM = 380.35)	1-10 mM				
	Desferal (PM = 656.79)	0.1-5 mM				

*Como por ciento de la cantidad de lípido total

EGTA = Ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N'-tetraacético

15 EDTA = Ácido etilenodioxo-dietilen-dinitrilo-tetraacético

92

67
67

4.4 FORMULACIONES VESICULARES

Aunque no están limitadas a ningún mecanismo de acción o ninguna teoría, las formulaciones de la invención pueden formar vesículas o ESAs caracterizadas por su adaptabilidad, deformabilidad o penetrabilidad.

El término "adaptabilidad" de vesícula o agregado que gobierna la "curvatura de superficie tolerable" está definido como la capacidad de una vesícula dada o agregado para cambiar fácilmente sus propiedades, tales como forma, relación de alargamiento y relación de superficie a volumen. Las vesículas de esta invención se pueden caracterizar por su capacidad para ajustar la forma y propiedades de los agregados al esfuerzo anisotrópico causado por atravesar poros. La suficiente adaptabilidad implica que una vesícula o agregado pueda soportar diferentes fuerzas o esfuerzos unidireccionales, tales como el causado por presión, sin fragmentación extensiva, que define un agregado "estable". Si un agregado pasa a través de una barrera satisfaciendo esta condición, los términos "adaptabilidad" y (forma) "deformabilidad" más "permeabilidad" son esencialmente equivalentes. Una "barrera" en el contexto de esta invención es (como, por ejemplo, en EP 0 475 160 y WO 98/17255) un cuerpo con poros estrechos que se extienden de un lado a otro, dichos poros estrechos teniendo un radio que es por lo menos 25% menos que el radio de las ESAs (consideradas como

esféricas) antes de que dichas ESAs penetren a través de sus poros

El término "estrecho" usado en conexión con un poro implica que el radio del poro es significativamente, típicamente por lo menos 25%, menos que el radio de la entidad probada con respecto a su capacidad para usar el poro. La diferencia necesaria típicamente debe ser mayor para los poros más estrechos. Usando 25% del límite es por lo tanto muy adecuado para diámetro de > 150 nm mientras que un requerimiento de diferencia de $>100\%$ es más apropiado para los sistemas más pequeños, v.gr., con diámetro de <50 nm. Para diámetros de alrededor de 20 nm, la diferencia del diámetro de agregado de por lo menos 200% es a menudo requerida.

El término "semipermeable" usado en conexión con una barrera implica que una solución puede atravesar aberturas de barrera, mientras que una suspensión de agregados no adaptables (suficientemente grandes para la definición anterior de poros "estrechos") no puede atravesarlas. Vesículas de líquidos convencionales (liposomas) hechos de cualquier fosfatidilcolina común en la fase laminar del gel o bien de cualquier mezcla biológica de $1/1$ mol/mol de fosfatidilcolina/colesterol o bien gotas de aceite comparablemente grandes, teniendo todas el diámetro relativo especificado, son 3 ejemplos para esos agregados no

adaptables.

El término "estable" significa que los agregados probados no cambian su diámetro espontáneamente o bajo el esfuerzo mecánico relacionado con el transporte (v.gr., durante el paso a través de una barrera semipermeable) de manera inaceptable, lo que muy a menudo significa sólo a un grado farmacéuticamente aceptable. Un cambio de 20-40% es normalmente considerado aceptable; la mitad o el doble del diámetro agregado es la colindancia y un cambio más grande en diámetro es típicamente inaceptable. Alternativamente y muy convenientemente, el cambio en diámetro de agregado que resulta de atravesar los poros bajo presión se usa para evaluar la estabilidad del sistema; los mismos criterios entonces se aplican para poros "estrechos", *mutatis mutandis*. Para obtener el valor correcto para cambiar el diámetro del agregado, una corrección para efectos de flujo/vértice pueden ser necesarios. Estos procedimientos se describen con mayor detalle en las publicaciones del solicitante en in Cevc et. al., Biochim. Biophys. Acta 2002; 1564:21-30.

El pasaje no destructor de agregados de lípidos mixtos, ultradeformables, a través de poros estrechos en una barrera semipermeable es por lo tanto diagnóstico de alta adaptabilidad del agregado. Si el radio del poro es dos veces menos que el radio del agregado promedio, el agregado debe cambiar su forma y relación de superficie a volumen por lo

70
J

menos 100% para pasar sin fragmentación a través de la barrera. Un cambio fácil y reversible en la forma del agregado implica inevitablemente alta deformabilidad del agregado y requiere adaptación de relación de superficie a volumen grande. Un cambio en la relación de superficie a volumen como tal implica: a) alta capacidad de compresión de volumen, v.gr., en el caso de gotas compactas que contienen material distinto de, e inmiscibles con, el fluido de suspensión; b) permeabilidad a la membrana del agregado alta, v.gr., en el caso de vesículas que son libres de intercambiar fluido entre volumen de vesículas interna y externa.

Las vesículas o ESAs de la presente invención tienen "adaptabilidad" que puede ser evaluada usando el siguiente método: 1) medir el flujo (j_a) del agregado o suspensión de ESA a través de una membrana semipermeable (v.gr., gravimétricamente) para diferentes presiones de trans-barrera que impulsan el transporte (Δp); 2) calcular la dependencia de presión de la penetrabilidad de la barrera P para la suspensión dividiendo cada valor de flujo medido entre el valor de presión correspondiente: $P(\Delta p) = j_a(\Delta p)/\Delta p$; 3) monitorear la relación de diámetro de vesícula final e inicial $2 r_{ves}(\Delta p)/2 r_{ves,0}$ (v.gr., por dispersión de la luz dinámica), en donde $2 r_{ves}(\Delta p)$ es el diámetro de vesícula después del paso por la barrera semipermeable impulsado por Δp y $2 r_{ves,0}$ es el diámetro de vesícula inicial, y si es

71
119
110

necesario hacer correcciones para los efectos de flujo; y 4) alinear ambos conjuntos de datos $P(\Delta p)$ vs. $r_{ves}(\Delta p)/r_{ves,0}$ para determinar el intervalo de coexistencia para adaptabilidad y estabilidad de agregado altas.

- 5 También es útil, pero no esencial, crear parámetros de datos de permeabilidad experimental dentro del marco de trabajo de aproximación de Maxwell en términos del valor de presión necesario p^* y en términos de valor de penetrabilidad máximo $P_{máx}$. Es plausible sumar todas las contribuciones a una
- 10 energía agregada de movimiento (energía de deformación, energía térmica, el trabajo de esfuerzo cortante, etc.) en una sola energía total. La densidad de población en equilibrio de los niveles energéticos del agregado entonces puede tomarse para corresponder a la distribución de Maxwell.
- 15 Todos los agregados con una energía total mayor que la energía de activación, $E_f E_A$, son finalmente concluidos para penetrar la barrera. La probabilidad de cruzar los poros para dichos agregados se da entonces por la siguiente fórmula, en donde e es unidades de energía de agregados sin dimensiones
- 20 de la energía de activación E_A :

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

- Por lo tanto, es plausible, representar la
- 25 penetrabilidad de la barrera de una suspensión dada como una

72
28

función de presión de impulso de transporte por la siguiente fórmula, en donde $P_{\text{máx}}$ es la penetrabilidad posible máxima de una barrera dada (para los agregados con resistencia a transporte cero esta penetrabilidad es idéntica a la penetrabilidad del flujo del medio de suspensión), y p^* es un parámetro ajustable que describe la sensibilidad de presión, y por lo tanto la resistencia al transporte, del sistema probado (para barreras con un radio de poro fijo esta sensibilidad es una función de las propiedades del agregado únicamente; para partículas que no interactúan, la sensibilidad es dominada por adaptabilidad del agregado, permitiendo hacer la suposición: a_a proporcional a $1/p^*$

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

15

Otros métodos de deformabilidad y adaptabilidad de prueba que se pueden usar para caracterizar las composiciones de la invención se exponen, por ejemplo, en las publicaciones de solicitud de patente de E. U. A. números 2004/0071767 y 2004/0105881, cada una incorporada aquí por referencia como si se expusiera aquí en su totalidad.

20

4.5 MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN/TRATAMIENTO

En otra modalidad, la invención provee métodos de tratamiento de trastornos relacionados con deficiencias de

25

73
AK

ácidos grasos, metabolismo de ácido graso, hipolididemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia que comprende administrar a un sujeto que necesita la misma una composición farmacéutica que comprende por lo menos un fosfolípido y un agente tensoactivo no iónico. En otra modalidad, la invención provee métodos de tratamiento de trastornos relacionados con deficiencias de ácidos grasos, metabolismo de ácido graso, hipolididemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia que comprende administrar a un sujeto que necesita la misma una composición farmacéutica que consiste esencialmente de por lo menos un fosfolípido y un agente tensoactivo no iónico, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes, y/o espesantes. En otra modalidad, la invención provee métodos de tratamiento de trastornos relacionados con deficiencias de ácidos grasos, metabolismo de ácido graso, hipolididemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia que comprende administrar a un sujeto que necesita la misma una composición farmacéutica que consiste de por lo menos un fosfolípido y un agente tensoactivo no iónico, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y uno o más de los siguientes: reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes, y espesantes.

En otra modalidad, la invención proporciona métodos

74


de tratamiento para los trastornos relacionados con la inflamación, asma, broncoespasmo, trastornos cardiovasculares aterotrombóticos, trastornos trombóticos venosos, dolor, dismenorrea, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, metabolismo de ácido graso, toxicidad por metal u otro, enfermedad de Alzheimer, gota o degeneración macular, tal como AMD, o infección fúngica, que comprende administrar a un sujeto que necesita la misma una composición farmacéutica que comprende por lo menos un fosfolípido y un agente tensoactivo no iónico, en donde la composición farmacéutica secuestra materia orgánica después de la administración. En otra modalidad, la invención proporciona métodos para los trastornos relacionados con inflamación, asma, broncoespasmo, trastornos cardiovasculares aterotrombóticos, trastornos trombóticos venosos, dolor, dismenorrea, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, metabolismo de ácido graso, toxicidad por metal u otro, enfermedad de Alzheimer, gota o degeneración macular, tal como AMD, o infección fúngica, que comprende administrar a un sujeto que necesita la misma una composición farmacéutica que consiste esencialmente de por lo menos un fosfolípido y un tensoactivo no iónicos, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes, y/o espesantes, en donde la composición farmacéutica secuestra una materia

75
A

orgánica después de la administración. En otra modalidad, la invención proporciona métodos de tratamiento para los trastornos relacionados con la inflamación, asma, broncoespasmo, trastornos cardiovasculares aterotrombóticos, 5 trastornos trombóticos venosos, dolor, dismenorrea, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, metabolismo de ácido graso, toxicidad por metal u otro, enfermedad de Alzheimer, gota o degeneración macular, tal como AMD, o infección fúngica, que comprende administrar a un sujeto que 10 necesita la misma una composición farmacéutica que consiste de por lo menos un fosfolípido y un agente tensoactivo no iónico, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y uno o más de lo siguientes: reguladores de pH, antioxidantes, conservadores, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co- 15 solventes, y espesantes, en donde la composición farmacéutica secuestra una materia orgánica después de la administración.

4.6 PAQUETES

En otra modalidad, la invención provee un paquete o 20 kit farmacéutico que comprende uno o más contenedores llenados con la formulación de la invención, e instrucciones para administración de la formulación a un paciente o sujeto que necesita la misma para el tratamiento de trastornos relacionados con deficiencias de ácidos grasos, metabolismo 25 de ácido graso, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

26
~~26~~

En ciertas modalidades, la formulación comprende uno o más fosfolípidos, y uno o más agentes tensoactivos. En ciertas modalidades, la formulación no comprende un agente activo farmacéutico no lipídico no tensoactivo, que ha recibido la
5 aprobación para comercialización o normativa en cualquier país para el tratamiento de trastornos relacionados con deficiencias de ácido graso, metabolismo de ácido graso, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, o cualquier otro trastorno listado en lo anterior. En varias modalidades, el
10 contenedor comprende una formulación formulada como una suspensión, emulsión, gel, crema, loción, aspersion, solución formadora de película o laca. La invención provee paquetes o kits que se pueden usar en cualquiera de los métodos anteriormente descritos.

15

5. EJEMPLOS

5.1 Ejemplo 1: Formulaciones de Ejemplo

Las siguientes formulaciones de ejemplo para aplicación tópica se pueden preparar mediante el siguiente
20 procedimiento:

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

La fase orgánica es producida pesando el lípido, el agente tensoactivo, cualesquiera excipientes lipofílicos
25 adicionales en contenedores adecuados seguido por el mezclado

77
AP

de estos componentes en fase anópticamente isotrópica que aparece como una solución clara. Durante el mezclado, la fase orgánica será calentada, pero la temperatura no debe aumentar por arriba de 45°C.

5

2. Producción de fase acuosa

La fase acuosa se prepara pesando los componentes no lipofílicos y agua, que sirve como solvente, en contenedores adecuados, y después mezclando estos componentes en una solución clara. Durante el mezclado, la temperatura será elevada a 40°C.

3. Producción de un intermediario concentrado por combinación de ambas fases.

La fase orgánica isotrópica y la fase acuosa clara se combinan bajo agitación en un contenedor adecuado. Antes y durante la combinación, la temperatura de ambas fases debe mantenerse entre 35°C y 45°C. El intermediario resultante es mecánicamente homogeneizado a 40°C. Antes de la homogenización inicial, la presión en el contenedor de producción es reducida a -0.08 MPa. El tamaño de vehículo promedio deseado es alcanzado típicamente después de 10 minutos de homogeneización.

Tres parámetros de procedimiento deben ser controlados cuidadosamente durante la producción del intermediario concentrado: temperatura, velocidad de

78
78

circulación del homogeneizador y tiempo de procesamiento global.

4. Producción del producto volumétrico final mezclando el intermediario concentrado con regulador de pH de
5 disolución.

El intermediario concentrado es diluido con el regulador de pH de dilución a la concentración final pretendida. La mezcla es cuidadosamente agitada en el contenedor de mezclado a 20°C hasta homogeneidad.

10 La tabla 8 describe las cantidades de agente tensoactivo y lípidos y otros excipientes en las formulaciones de transfersoma, descritos en términos de por ciento de la cantidad total de la formulación.

Tabla 8: Formulaciones preferidas

Tabla 8A: Esta tabla da una lista de las cantidades relativas de cada uno de los componentes de las formulaciones preferidas

	Lípido mg/g	Agente tensoactivo mg/g (1 a 10% en peso)	Regulador de pH (pH 4-7.5)	Antimicrobianos (~10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otros (0-50 mg/g)	Quelataador (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	36.210	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
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

Handwritten signature and number 29

5

10

15

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
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	0.200	0.000	30.000	3.000
70	66.440	23.560	6.5	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
71	66.440	23.560	6.5	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
72	40.000	50.000	6.5	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
73	40.000	50.000	6.5	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
74	40.000	50.000	5.5	0.000	0.200	0.000	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

Handwritten signature and date 8/8

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	0.000	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	0.000	30.000	3.000
82	44.444	55.556	5.5	5.000	0.700	0.000	30.000	3.000
83	66.440	23.560	5.5	5.000	0.700	0.000	30.000	3.000
84	54.000	36.000	4	5.000	0.700	0.000	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	0.200	30.000	30.000	3.000
89	46.575	38.425	4	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
90	50.000	40.000	4.5	5.000	0.200	15.000	30.000	3.000
91	94.444	75.556	4	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
92	46.172	38.288	4	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
93	48.889	39.111	4	5.000	0.200	30.000	30.000	3.000
94	39.721	50.279	6.5	5.000	0.200	0.000	30.000	3.000
95	90.000	0.000	6.5	5.000	0.200	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
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

17/9

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

5

Tabla 8B: La tabla da una lista de los componentes específicos de las fórmulas listadas a continuación

Fórmula	Lípido	Agente tensoactivo	Regulador de pH	Antimicrobiano	Antioxidantes	Emoliente	Quelataador	Otro
1-4	Esfingomielina, v.gr., cerebro	Tween 80	Lactato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
5-7	Esfingomielina, lauroilo	Brij 98	Acetato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
8-12	Fosfatidil colina + fosfatidilglicerol	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	HTHQ	Glicerol	EDTA	Etanol
13-16	Fosfatidil colina + Fosfatidilinositol	Span 20	Acetato	Alcohol bencilico o parabeno	HTHQ	Glicerol	EDTA	Etanol
17-18	Fosfatidil colina + ácido fosfatidico	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
19	Fosfatidil colina + ácido fosfatidico	Brij 98 + Tween 80	Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
20	Fosfatidil colina + ácido fosfatidico	Span 20 + Tween 80	Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
21	Fosfatidil colina	Cremophor + Span 20	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol
22	Fosfatidil colina	Cremophor + Tween 80	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol
23-28	Fosfatidil colina	Cremophor	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol
29-30	Fosfatidil etanolamina	Tween 80	Fosfato	Timerosal	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol

10

15

Handwritten signature and date 28

31	Fosfatidil etanolamina	Brij 98 + Tween 80	Fosfato	Timerosal	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
32	Fosfatidil glicerol	Cremophor + Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
33-37	Fosfatidil glicerol	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
38-40	Fosfatidil etanolamina	Cremophor	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
41-47	Fosfatidil glicerol	Tween 80	Propionato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
48-50	Fosfatidil serina	Brij 98	Fosfato	Timerosal	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
51-58	Fosfatidil glicerol	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
59-68	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
69-71	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
72-73	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
74	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato		BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
75	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
76	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Cloruro de benzalconio	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
77	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
78	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Cloruro de benzalconio	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
79	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol

83

80	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato		BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
81	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
82-83	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
84-88	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
89	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
90-93	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
94-96	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
97-98	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
99-100	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato		BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
101-103	Fosfatidil colina	Tween 80	acetato		BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
104	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
105	Fosfatidil colina		Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
106-108	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato		BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
109-116	Fosfatidil glicerol y lisofosfolipido	Brij 98	Acetato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
117-126	Fosfatidil colina y lisofosfolipido	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol
127-129	Fosfatidil colina y lisofosfolipido	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencilico o parabeno	BHT (0.200) metabisulfito de sodio (0.500)	Glicerol	EDTA	Etanol

94

85
AB**Formulación de Ejemplo 1**

La formulación 1 comprende esfingomielina (cerebro) (47.944 mg/g) como un lípido, Tween 80 (42.056 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (.0500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

10

Formulación de Ejemplo 2

La formulación 2 comprende esfingomielina (cerebro) (53.750 mg/g) como un lípido, Tween 80 (31.250 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (15.000 mg/g).

20

Formulación de Ejemplo 3

La formulación 3 comprende esfingomielina (cerebro) (90.561 mg/g) como un lípido, Tween 80 (79.439 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente

25

86

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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

5

Formulación de ejemplo 4

La formulación 4 comprende esfingomielina (cerebro) (47.944 mg/g) como un lípido, Tween 80 (42.056 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 5),
10 alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

15

Formulación de Ejemplo 5

La formulación 5 comprende esfingomielina lauroilo (50.607 mg/g) como un lípido, Brij 98 (44.393 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5),
20 alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (10.000 mg/g).

25

Formulación de Ejemplo 6

87


La formulación 6 comprende esfingomielina lauroilo (90.561 mg/g) como un lípido, Brij 98 (79.439 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

10

Formulación de Ejemplo 7

La formulación 7 comprende esfingomielina lauroilo (49.276 mg/g) como un lípido, Brij 98 (79.439 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

20

Formulación de Ejemplo 8

La formulación 8 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (53.750 mg/g) como un lípido, Brij 98 (31.250 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como un

25

antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador.

Formulación de Ejemplo 9

5 La formulación 9 comprende fosfatidilcolina y
fosfatidilglicerol (90.561 mg/g) como un lípido, Brij 98
(79.439 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de
fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g)
como un agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como un
10 antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como
un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 10

 La formulación 10 comprende fosfatidilcolina y
15 fosfatidilglicerol (41.351 mg/g) como un lípido, Brij 98
(48.649 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de
fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g)
como un agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como un
antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como
20 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 11

 La formulación 11 comprende fosfatidilcolina y
fosfatidilglicerol (47.882 mg/g) como un lípido, Brij 98
25 (37.118 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de

89

fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

5

Formulación de Ejemplo 12

La formulación 12 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol (95.764 mg/g) como un lípido, Brij 98 (74.236 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

15

Formulación de Ejemplo 13

La formulación 13 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (66.676 mg/g) como un lípido, Span 20 (24.324 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g), HTHQ (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (25.000 mg/g).

20

Formulación de Ejemplo 14

La formulación 14 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (62.027 mg/g) como un lípido, Span 20

25

90
48

(22.973 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y
5 etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 15

La formulación 15 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (124.054 mg/g) como un lípido, Span 20
10 (45.946 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (36.510 mg/g).

15

Formulación de Ejemplo 16

La formulación 16 comprende fosfatidilcolina y fosfatidilinositol (62.687 mg/g) como un lípido, Span 20
20 (32.313 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador.

25

Formulación de Ejemplo 17

91
A

La formulación 17 comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (41.853 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43.147 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g), y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 18

La formulación 18 comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (95.764 mg/g) como un lípido, Tween 80 (74.236 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g), y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 19

La formulación 19 comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (47.882 mg/g) como un lípido, Brij 98 y Tween 80 (37.118 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (3.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 20

La formulación 20 comprende fosfatidilcolina y ácido fosfatídico (45.000 mg/g) como un lípido, Span 20 y Tween 80 (45.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno
5 (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (1.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 21

La formulación 21 comprende fosfatidilcolina
10 (31.935 mg/g) como un lípido, cremophor y Span 20 (58.065 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 5), timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol
15 (15.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 22

La formulación 22 comprende fosfatidilcolina (42.500 mg/g) como un lípido, cremophor y Tween 80 (42.500
20 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 6.5), timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador.

93
9/1**Formulación de Ejemplo 23**

La formulación 23 comprende fosfatidilcolina (38.276 mg/g) como un lípido, cremophor (51.724 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 4),
5 timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (36.510 mg/g).

Formulación de Ejemplo 24

10 La formulación 24 comprende fosfatidilcolina (42.500 mg/g) como un lípido, cremophor (42.500 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 4), timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un
15 agente quelatador, y etanol (15.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 25

La formulación 25 comprende fosfatidilcolina (85.000 mg/g) como un lípido, cremophor (85.000 mg/g) como un
20 agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 4), timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

25

Formulación de Ejemplo 26

9f
A

La formulación 26 comprende fosfatidilcolina (38.276 mg/g) como un lípido, cremophor (51.276 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 5), timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (1.000 mg/g) como un agente quelatador.

Formulación de Ejemplo 27

La formulación 27 comprende fosfatidilcolina (36.429 mg/g) como un lípido, cremophor (48.571 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 5), timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

15

Formulación de Ejemplo 28

La formulación 28 comprende fosfatidilcolina (72.299 mg/g) como un lípido, cremophor (97.701 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de lactato (pH 5), timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (15.000 mg/g).

20

Formulación de Ejemplo 29

La formulación 29 comprende fosfatidiletanolamina

25

95
A

(46.250 mg/g) como un lípido, Tween 80 (46.250 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como un
5 antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (20.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 30

La formulación 30 comprende fosfatidiletanolamina
10 (38.804 mg/g) como un lípido, Tween 80 (46.196 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), timerosal (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como un antioxidante, glicerol (15.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como
15 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 31

La formulación 31 comprende fosfatidiletanolamina
(36.667 mg/g) como un lípido, Brij 98 y Tween 80 (33.333
20 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), timerosal (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000
25 mg/g).

Formulación de Ejemplo 32

La formulación 32 comprende fosfatidilglicerol (23.333 mg/g) como un lípido, cremophor y Brij 98 (66.667 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador.

10

Formulación de Ejemplo 33

La formulación 33 comprende fosfatidilglicerol (45.833 mg/g) como un lípido, Brij 98 (41.667 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador.

15

Formulación de Ejemplo 34

La formulación 34 comprende fosfatidilglicerol (31.957 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38.043 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000

20

25

mg/g).

Formulación de Ejemplo 35

La formulación 35 comprende fosfatidilglicerol
5 (47.143 mg/g) como un lípido, Brij 98 (42.857 mg/g) como un
agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante,
glicerol (30.000 mg/g), EDTA (1.000 mg/g) como un agente
10 quelatador, y etanol (25.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 36

La formulación 36 comprende fosfatidilglicerol
(96.905 mg/g) como un lípido, Brij 98 (88.095 mg/g) como un
15 agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante,
glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente
quelatador, y etanol (20.000 mg/g).

20

Formulación de Ejemplo 37

La formulación 37 comprende fosfatidilglicerol
(31.957 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38.043) como un agente
tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol
25 bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente

antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

5 **Formulación de Ejemplo 38**

La formulación 38 comprende fosfatidiletanolamina (35.455 mg/g) como un lípido, cremophor (54.545 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador.

Formulación de Ejemplo 39

15 La formulación 39 comprende fosfatidiletanolamina (84.457 mg/g) como un lípido, cremophor (100.543 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 40

25 La formulación 40 comprende fosfatidiletanolamina (89.048 mg/g) como un lípido, cremophor (80.952 mg/g) como un

agente tensoactivo, regulador de pH 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 un agente
5 quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 41

La formulación 41 comprende fosfatidilglicerol (41.087 mg/g) como un lípido, Tween 80 (48.913 mg/g) como un
10 agente tensoactivo, regulador de pH de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (36.510
15 mg/g).

Formulación de Ejemplo 42

La formulación 42 comprende fosfatidilglicerol (45.280 mg/g) como un lípido, Tween 80 (39.720 mg/g) como un
20 agente tensoactivo, regulador de pH de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador.

25

Formulación de Ejemplo 43

100
~~8/1~~

La formulación 43 comprende fosfatidilglicerol (107.500 mg/g) como un lípido, Tween 80 (62.500 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

10

Formulación de Ejemplo 44

La formulación 44 comprende fosfatidilglicerol (77.243 mg/g) como un lípido, Tween 80 (67.757 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

15

Formulación de Ejemplo 45

La formulación 45 comprende fosfatidilglicerol (45.280 mg/g) como un lípido, Tween 80 (39.720 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como un

20

25

101
~~101~~

agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 46

La formulación 46 comprende fosfatidilglicerol
5 (90.561 mg/g) como un lípido, Tween 80 (79.439 mg/g) como un
agente tensoactivo, regulador de pH de propionato (pH 5),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio
(0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como un
10 agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 47

La formulación 47 comprende fosfatidilglicerol
(47.944 mg/g) como un lípido, Tween 80 (42.056 mg/g) como un
15 agente tensoactivo, regulador de pH de propionato (pH 5),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un agente
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio
(0.500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como un
agente quelatador, y etanol (10.000 mg/g).

20

Formulación de Ejemplo 48

La formulación 48 comprende fosfatidilserina
(50.607 mg/g) como un lípido, Brij 98 (44.393 mg/g) como un
agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 5.5),
25 timerasol (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT

1029

(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 un agente quelatador.

5

Formulación de Ejemplo 49

La formulación 49 comprende fosfatidilserina (107.500 mg/g) como un lípido, Brij 98 (62.500 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 5.5), timerasol (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT
10 (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 un agente quelatador.

Formulación de Ejemplo 50

15 La formulación 50 comprende fosfatidilserina (47.944 mg/g) como un lípido, Brij 98 (42.056 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 5.5), timerasol (5.000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT
(0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como
20 antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 51

La formulación 51 comprende fosfatidilglicerol
25 (46.364 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38.636 mg/g) como un

103
X

agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante,
glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente
5 quelatador, y etanol (25.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 52

La formulación 52 comprende fosfatidilglicerol
(46.364 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38.636 mg/g) como un
10 agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA
(3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (20.000
mg/g).

15

Formulación de Ejemplo 53

La formulación 53 comprende fosfatidilglicerol
(46.098 mg/g) como un lípido, Brij 98 (43.902 mg/g) como un
agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5),
20 alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante,
glicerol (15.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente
quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

25

104
N**Formulación de Ejemplo 54**

La formulación 54 comprende fosfatidilglicerol (43.537 mg/g) como un lípido, Brij 98 (41.463 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5),
5 alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador.

10

Formulación de Ejemplo 55

La formulación 55 comprende fosfatidilglicerol (45.000 mg/g) como un lípido, Brij 98 (45.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
15 antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 56

20

La formulación 56 comprende fosfatidilglicerol (59.492 mg/g) como un lípido, Brij 98 (30.508 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante,
25 glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente

105


quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 57

La formulación 57 comprende fosfatidilglicerol
5 (39.054 mg/g) como un lípido, Brij 98 (45.946 mg/g) como un
agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 6.5),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA
(3.000 mg/g) como un agente quelatador.

10

Formulación de Ejemplo 58

La formulación 58 comprende fosfatidilglicerol
(35.854 mg/g) como un lípido, Brij 98 (34.146 mg/g) como un
agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 6.5),
15 alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante,
glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como un agente
quelatador.

20

Formulación de Ejemplo 59

La formulación 59 comprende fosfatidilcolina
(50.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (40.000 mg/g) como un
agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
25 antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio

106
~~106~~

(0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

5

Formulación de Ejemplo 60

La formulación 60 comprende fosfatidilcolina (38.571 mg/g) como un lípido, Tween 80 (51.429 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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), y etanol (30.000 mg/g).

15

Formulación de Ejemplo 61

La formulación 61 comprende fosfatidilcolina (41.954 mg/g) como fosfolípido, Tween 80 (50.546 mg/g) como agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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), y etanol (30.000 mg/g).

25

Formulación de Ejemplo 62

La formulación 62 comprende fosfatidilcolina (42.632 mg/g) como un lípido, Tween 80 (47.368 mg/g) como un

107
(18)

agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA 5 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 63

La formulación 63 comprende fosfatidilcolina 10 (46.098 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43.902 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA 15 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 64

La formulación 64 comprende fosfatidilcolina 20 (39.721 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.279 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA 25 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000

mg/g).

Formulación de Ejemplo 65

La formulación 65 comprende fosfatidilcolina
5 (44.198 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.802 mg/g) como un
agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio
(0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA
10 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000
mg/g).

Formulación de Ejemplo 66

La formulación 66 comprende fosfatidilcolina
15 (46.453 mg/g) como un lípido, Tween 80 (51.047 mg/g) como un
agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio
(0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA
20 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000
mg/g).

Formulación de Ejemplo 67

La formulación 67 comprende fosfatidilcolina
25 (51.221 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43.779 mg/g) como un

109
110

agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA 5 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 68

La formulación 68 comprende fosfatidilcolina 10 (54.167 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43.333 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA 15 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 69

La formulación 69 comprende fosfatidilcolina 20 (66.440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA 25 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000

110
~~110~~

mg/g). La Formulación de Ejemplo 69 es una emulsión.

Formulación de Ejemplo 70

La formulación 70 comprende fosfatidilcolina (66.440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g). La Formulación de Ejemplo 70 es una suspensión.

Formulación de Ejemplo 71

La formulación 71 comprende fosfatidilcolina (66.440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 72

La formulación 72 comprende fosfatidilcolina (40.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5),

U1
~~10~~
~~11~~

alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g). La Formulación de Ejemplo 72 es una emulsión.

Formulación de Ejemplo 73

La formulación 73 comprende fosfatidilcolina (40.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g). La Formulación de Ejemplo 73 es una suspensión.

Formulación de Ejemplo 74

La formulación 74 comprende fosfatidilcolina (40.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

112
D
X**Formulación de Ejemplo 75**

La formulación 75 comprende fosfatidilcolina (40.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5),
5 alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

10

Formulación de Ejemplo 76

La formulación 76 comprende fosfatidilcolina (40.000 mg/g) como un lípido, Brij 98 (50.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5),
15 cloruro de benzalconio (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

20

Formulación de Ejemplo 77

La formulación 77 comprende fosfatidilcolina (40.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5),
alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
25 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

5

Formulación de Ejemplo 78

La formulación 78 comprende fosfatidilcolina (66.440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), cloruro de benzalconio (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, 10 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 79

15

La formulación 79 comprende fosfatidilcolina (66.440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio 20 (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 80

25

La formulación 80 comprende fosfatidilcolina

114
H

(40.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 81

La formulación 81 comprende fosfatidilcolina (40.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 82

La formulación 82 comprende fosfatidilcolina (44.444 mg/g) como un lípido, Tween 80 (55.556 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

115
A**Formulación de Ejemplo 83**

La formulación 83 comprende fosfatidilcolina (66.440 mg/g) como un lípido, Tween 80 (23.560 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 84

La formulación 84 comprende fosfatidilcolina (54.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (36.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 85

La formulación 85 comprende fosfatidilcolina (50.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (40.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4),

116
~~116~~

alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 86

La formulación 86 comprende fosfatidilcolina (48.611 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38.889 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 87

La formulación 87 comprende fosfatidilcolina (46.575 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g). La Formulación de Ejemplo 87 es una emulsión.

117
17**Formulación de Ejemplo 88**

La formulación 88 comprende fosfatidilcolina (46.575 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g). La Formulación de Ejemplo 88 es una suspensión.

Formulación de Ejemplo 89

La formulación 89 comprende fosfatidilcolina (46.575 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 90

La formulación 90 comprende fosfatidilcolina (50.000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (40.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4.5),

118
~~118~~

alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000
5 mg/g).

Formulación de Ejemplo 91

La formulación 91 comprende fosfatidilcolina (94.444 mg/g) como un lípido, Tween 80 (75.556 mg/g) como un
10 agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000
15 mg/g).

Formulación de Ejemplo 92

La formulación 92 comprende fosfatidilcolina (46.712 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38.288 mg/g) como un
20 agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000
25 mg/g).

119
96
X**Formulación de Ejemplo 93**

La formulación 93 comprende fosfatidilcolina (48.889 mg/g) como un lípido, Tween 80 (39.111 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 94

La formulación 94 comprende fosfatidilcolina (39.721 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.279 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.25 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 95

La formulación 95 comprende fosfatidilcolina (90.000 mg/g) como un lípido, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno como un antimicrobiano,

120
#A

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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

5

Formulación de Ejemplo 96

La formulación 96 comprende fosfatidilcolina (68.700 mg/g) como un lípido, Tween 80 (8.500 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 7.5), BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como
10 antioxidantes, alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (1.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (36.51 mg/g).

Formulación de Ejemplo 97

15

La formulación 97 comprende fosfatidilcolina (71.460 mg/g) como un lípido, Tween 80 (4.720 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 7.8), BHA (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como
20 antioxidantes, alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, glicerol (50.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (35.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 98

La formulación 98 comprende fosfatidilcolina
25 (71.460 mg/g) como un lípido, Tween 80 (4.720 mg/g) como un

121
9/11

agente tensoactivo, regulador de pH 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 un antimicrobiano, glicerol (15.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) 5 como un agente quelatador, y etanol (35.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 99

La formulación 99 comprende fosfatidilcolina (71.460 mg/g) como un lípido, Tween 80 (4.720 mg/g) como un 10 agente tensoactivo, regulador de pH 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 un agente quelatador, y etanol (15.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 100

La formulación 100 comprende fosfatidilcolina (71.460 mg/g) como un lípido, Tween 80 (4.720 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 7.8), BHA (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como 20 antioxidantes, glicerol (50.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (35.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 101

La formulación 101 comprende fosfatidilcolina 25 (46.575 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como un

122
D

agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHT (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador. La Formulaci3n de Ejemplo 101 es una emulsi3n.

5

Formulaci3n de Ejemplo 102

La formulaci3n 102 comprende fosfatidilcolina (46.575 mg/g) como un l3pido, Tween 80 (38.425 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH 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 **Formulaci3n de Ejemplo** 102 es una suspensi3n.

Formulaci3n de Ejemplo 103

La formulaci3n 103 comprende fosfatidilcolina (54.643 mg/g) como un l3pido, Tween 80 (30.357 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH 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 un agente quelatador.

20

Formulaci3n de Ejemplo 104

La formulaci3n 104 comprende fosfatidilcolina (39.72 mg/g) como un l3pido, Tween 80 (50.279 mg/g) como agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol benc3lico o parabeno (5.00 mg/g) como un

25

antimicrobiano, 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 el agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

5

Formulación de Ejemplo 105

La formulación 105 comprende fosfatidilcolina (90.00 mg/g) como un lípido, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno como antimicrobiano (5.000 mg/s), 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 el agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

15

Formulación de Ejemplo 106

La formulación 106 comprende fosfatidilcolina (46.57 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHT (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3.000 mg/g) como el agente quelatador. La Formulación 106 está formulada como una emulsión.

20

Formulación de Ejemplo 107

La formulación 107 comprende fosfatidilcolina (46.57 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38.425 mg/g) como un

25

124
26

agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHT (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3.000 mg/g) como el agente quelatador. La formulación 107 como una suspensión.

5

Formulación de Ejemplo 108

La formulación 108 comprende fosfatidilcolina (54.64 mg/g) como un lípido, Tween 80 (30.357 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 4), BHA
10 (0.500 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.200mg/g) como antioxidantes, EDTA (3.000 mg/g) como el agente quelatador.

Formulación de Ejemplo 109

La formulación 109 comprende fosfatidilglicerol y
15 lisofosfolípido (46.364 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38.636 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente
20 quelatador, y etanol (25.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 110

La formulación 110 comprende fosfatidilglicerol y
lisofosfolípido (46.364 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38.636
25 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato

125
125

(pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (20.000 mg/g).

5

Formulación de Ejemplo 111

La formulación 111 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (46.098 mg/g) como un lípido, Brij 98 (43.902 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (15.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

15

Formulación de Ejemplo 112

La formulación 112 comprende fosfatidilglicerol y lisofosfolípido (43.537 mg/g) como un lípido, Brij 98 (41.463 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador.

20

Formulación de Ejemplo 113

La formulación 113 comprende fosfatidilglicerol y

25

126
127

lisofosfolípido (45.000 mg/g) como un lípido, Brij 98 (45.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 114

La formulación 114 comprende fosfatidilglicerol y
10 lisofosfolípido (59.492 mg/g) como un lípido, Brij 98 (30.508 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente
15 quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 115

La formulación 115 comprende fosfatidilglicerol y
lisofosfolípido (39.054 mg/g) como un lípido, Brij 98 (45.946
20 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador.

127
127**Formulación de Ejemplo 116**

La formulación 116 comprende fosfatidilglicerol y
lisofosfolípido (35.854 mg/g) como un lípido, Brij 98 (34.146
mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de acetato
5 (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) como un antioxidante,
glicerol (30.000 mg/g), y EDTA (3.000 mg/g) como un agente
quelatador.

10

Formulación de Ejemplo 117

La formulación 117 comprende fosfatidilcolina y
lisofosfolípido (50.000 mg/g) como un lípido, Tween 80
(40.000 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de
fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g)
15 como un 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 un agente quelatador, y etanol
(30.000 mg/g).

20

Formulación de Ejemplo 118

La formulación 118 comprende fosfatidilcolina y
lisofosfolípido (38.571 mg/g) como un lípido, Tween 80 (51.429
mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato
(pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
25 antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio

120
121
122

(0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA (3.000 mg/g), y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 119

5 La formulación 119 comprende fosfatidilcolina y
lisofosfolípido (41.954 mg/g) como fosfolípido, Tween 80
(50.546 mg/g) como agente tensoactivo, regulador de pH de
fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g)
como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de
10 sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000
mg/g), EDTA (3.000 mg/g), y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 120

La formulación 120 comprende fosfatidilcolina y
15 lisofosfolípido (42.632 mg/g) como un lípido, Tween 80
(47.368 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de
fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g)
como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de
sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000
20 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol
(30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 121

La formulación 121 comprende fosfatidilcolina y
25 lisofosfolípido (46.098 mg/g) como un lípido, Tween 80

129

(43.902 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un 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 un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 122

La formulación 122 comprende fosfatidilcolina y
10 lisofosfolípido (39.721 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.279 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000
15 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 123

La formulación 123 comprende fosfatidilcolina y
20 lisofosfolípido (44.198 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50.802 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000
25 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol

130
A
2
5

(30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 124

La formulación 124 comprende fosfatidilcolina y
5 lisofosfolípido (46.453 mg/g) como un lípido, Tween 80
(51.047 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de
fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g)
como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de
sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000
10 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol
(30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 125

La formulación 125 comprende fosfatidilcolina y
15 lisofosfolípido (51.221 mg/g) como un lípido, Tween 80
(43.779 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de
fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g)
como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de
sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000
20 mg/g), EDTA (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol
(30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 126

La formulación 126 comprende fosfatidilcolina
25 (54.167 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43.333 mg/g) como un

131


agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA 5 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g).

Formulación de Ejemplo 127

La formulación 127 comprende fosfatidilcolina y 10 lisofosfolípido (66.440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA 15 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000 mg/g). La Formulación de Ejemplo 69 es una emulsión.

Formulación de Ejemplo 128

La formulación 128 comprende fosfatidilcolina y 20 lisofosfolípido (66.440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23.560 mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato (pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio (0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA 25 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000

mg/g). La Formulación de Ejemplo 70 es una suspensión.

Formulación de Ejemplo 129

La formulación 129 comprende fosfatidilcolina y
5 lisofosfolípido (66.440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23.560
mg/g) como un agente tensoactivo, regulador de pH de fosfato
(pH 6.5), alcohol bencílico o parabeno (5.000 mg/g) como un
antimicrobiano, BHT (0.200 mg/g) y metabisulfito de sodio
(0.500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30.000 mg/g), EDTA
10 (3.000 mg/g) como un agente quelatador, y etanol (30.000
mg/g).

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
15 una de las formulaciones anteriores, la cantidad de
antimicrobiano es dondequiera de aproximadamente 1 mg/g a
aproximadamente 15 mg/g, o aproximadamente 5 m/g a
aproximadamente 12 mg/g, o 5.25 mg/g, 6, mg/6, 7 mg/g, 8
mg/g, 9 mg/g, 10 mg/g, o 10.25 mg/g. Además, el
20 antimicrobiano puede ser una combinación de ingredientes, por
ejemplo, alcohol bencílico y parabenos (v.gr., etilo y/o
propilo).

Las formulaciones de ejemplo 1 a 129 pueden incluir
también opcionalmente espesantes tales como pectina, goma de
25 xantano, gel de HPMC, metilcelulosa o carbopol.

133
X

5.2 Ejemplo 2: Estudios Clínicos de DIRACTIN®

Estudios clínicos dirigidos a DIRACTIN® (ketoprofeno en gel de TRANSFERSOME®) se realizó en los Estados Unidos y en Europa. La Tabla 9 proporciona detalles del número de sitios de pacientes y similares en estudios en Europa y Estados Unidos.

Tabla 9: Evaluación comparativa de diversos estudios clínicos conducidos

	Sitios	Fallas de selección	Aleatorio	PP	Discont.	Índice F. de Selección	Sitio por PP	Rel. Discont.
US(06)	37	329	555	376/452	105	59%	10/12	19%
EU(03)	71	192	1399	1163	143	14%	16	10%

5.2.1. Estudio en Estados Unidos

Un estudio controlado por placebo, de doble ciego, aleatorizado, multicentral de seguridad y eficacia epicutáneamente aplicado de DIRACTIN® (Ketoprofeno en el gel de TRANSFERSOME®) se condujo en Estados Unidos para el tratamiento de osteoartritis de la rodilla. El estudio se condujo a partir de Q2/2008 a Q2/2009 e incluyó 555 pacientes en 37 centros de estudio. Los pacientes se trataron dos veces diariamente en aproximadamente 12 horas de intervalo durante 12 semanas con ya sea:

- (1) 100 mg de ketoprofeno (KT) en gel DIRACTIN®, epicutáneamente (e.c.) o

134
22

(2) Gel placebo con un volumen correspondiente con 100 mg de KT en DIRACTIN®, e.c.

El gel DIRACTIN® y el gel placebo incluye transfersomas de acuerdo con las descripciones proporcionadas aquí. Los medicamentos para el dolor de rescate se proporcionaron en la cantidad de 500 mg de acetaminofen hasta cuatro veces al día, por un total de 2 g.

Los datos a partir de estudios establecieron que los transfersomas de placebo (es decir, transfersomas de la tecnología descrita aquí) fueron activos. Los datos a partir del estudio de ESTADOS UNIDOS se muestran en las Figuras 1-5. La Figura 1 muestra estadísticas Mann-Whitney y análisis de encuestado continuo de la medición del dolor en pacientes. La Figura 2 proporciona las incidencias de Eventos Adversos mediante sistema de clase de órgano. El análisis de subgrupo resulta para intensidad de dolor de WOMAC se muestran en las Figuras 3 y 4; con la Figura 3 en la línea base de >5.5 , y la Figura para una línea base ≤ 5.5 . Las estadísticas descriptivas para el uso de medicamento de rescate se proporcionan en la Figura 5.

5.2.2. Estudio Europeo

Un estudio controlado por placebo, de doble ciego, aleatorizado, multicentral de seguridad y eficacia de epicutáneamente aplicado de DIRACTIN® (Ketoprofeno en el gel

135
A
X

de TRANSFERSOME®) también se condujo en Europa para el tratamiento de osteoartritis de la rodilla. El estudio se condujo de Q2/2008 a Q2/2009 e incluyó 1,399 pacientes en 71 centros de estudio (República Checa, Alemania, Polonia y Reino Unido). Los pacientes se trataron dos veces diariamente en aproximadamente 12 horas de intervalo durante 12 semanas con ya sea:

- (1) 50 mg de Ketoprofeno (KT) en gel DIRACTIN®, epicutáneamente (e.c.)
- 10 (2) Gel placebo con un volumen correspondiente con 50 mg de KT en DIRACTIN®, e.c.
- (3) 100 mg de Ketoprofeno (KT) en gel de DIRACTIN®, e.c.
- (4) El gel placebo con volumen correspondiente de 15 100 mg de KT de DIRACTIN®, e.c.
- (5) 100 mg de cápsula de celecoxib (CELEBREX®, Pfizer), oral
- (6) Cápsula placebo, correspondiente con celecoxib, oral
- 20 El gel DIRACTIN® y el gel placebo incluyen transfersomas de acuerdo con las descripciones proporcionadas aquí. El medicamento de rescate para el dolor se proporcionó en la cantidad de 500 mg de acetaminofen hasta cuatro veces al día, con un total de 2 g.
- 25 Un diagrama esquemático que ilustra el diseño de

B6
X
X
X

estudio se muestra en la Figura 6 y una ilustración que muestra la evaluación estadística se muestra en la Figura 7.

Los datos de estos estudios establecieron que las transfersomas placebo (es decir, las transfersomas de la tecnología descrita aquí) fueron activas. Los datos del estudio Europeo se muestran en las Figuras 8-17. Las Figuras 8-9 muestran la estadística de Mann-Whitney y el análisis de encuestado continuo de las medidas de dolor en pacientes, con la Figura 8 que muestra resultados para los 100 mg de dosis de KT y gel placebo y la Figura 9 muestra los resultados para los 50 mg de dosis de KT y gel placebo. Las Figuras 10 y 11 muestran el dolor de WOMAC y la estadística de Mann-Whitney para los 100 mg de cápsulas de celecoxib (CELEBREX®, Pfizer) y el placebo oral. La Figura 12 muestra la estadística de Mann-Whitney y el análisis de encuestado continuo de medidas de dolor en pacientes para los 50 mg de dosis de KT vs. contra las 100 mg de cápsulas de celecoxib (CELEBREX®, Pfizer). La Figura 13 muestra la estadística de Mann-Whitney para los 100 mg de dosis de KT vs. el placebo oral y la Figura 14 muestra las estadísticas de Mann-Whitney para los 50 mg de dosis de KT vs. el placebo oral. La Figura 15 muestra la estadística de Mann-Whitney para los 100 mg de dosis de KT vs. 100 mg de la capsula de celecoxib (CELEBREX®, Pfizer). La Figura 16 muestra la estadística de Mann-Whitney para los 100 mg de dosis de KT vs. el placebo oral,

137
[Handwritten signature]

utilizando la "población por protocolo" en lugar de una "intención para tratar" (ITT). La Figura 17 muestra posiblemente el tratamiento relacionado con eventos adversos (Aes) observados en el estudio.

5

5.2.3. Resultados y Conclusiones de los Inter Estudios

Los resultados combinados de los estudios de Estados Unidos y Europa establecieron que el gel de placebo (gel de transfersomas) es equivalente o mejor que el gel que contiene Ketoprofeno, y que cada uno tiene eficacia similar a celecoxib oral. Los tres de estos productos se muestran para ser superiores al placebo oral. La efectividad del gel placebo (gel de transfersomas) fue similar a los fármacos orales que actúan en Cox-II y que tuvieron una desventaja de efecto secundarios sustancialmente inferior. La Figura 18 muestra el cambio de grupo promedio para los diversos tratamientos en la semana 6 y 12 de los estudios. La Figura 19 muestra el efecto de la respuesta de placebo en datos publicados y mediante el gel placebo que es el objeto de la invención.

5.3 Ejemplo 3: Ensayos Clínicos para Transfersomas para Dermatitis Inflamatorias

Un estudio controlado por placebo, de doble ciego,

138
20
X

aleatorizado, multicentral de seguridad y eficacia de IDEA-070 (aspersión de transfersoma que contiene Ketoprofeno) se condujo en Alemania para el tratamiento de enfermedades dermatológicas inflamatorias. El estudio se condujo de 5 Q1/2005 a Q4/2005 e incluyó 240 pacientes en 7 centros de estudio. Las indicaciones para el estudio fueron eczema atópico, eczema de mano dishidrótico, psoriasis tipo placa, eczema seborreico y acné vulgaris. El grupo de tratamiento utilizado en el estudio recibió 0.24 mg de Ketoprofeno por 10 cm² en la piel en aspersión de IDEA-070, e.c., b.i.d y los controles recibieron un placebo tópico (aleatorización: IDEA-070/placebo: 2/1). Las transfersomas utilizadas en este estudio se hicieron de acuerdo con transfersomas como se describe aquí. Los objetivos primarios del estudio fueron 15 para evaluar los efectos de IDEA-070 comparado con un placebo en pacientes con eczema atópico, eczema de mano dishidrótico, psoriasis tipo placa, eczema seborreico, y acné vulgaris utilizando el puntaje de Evaluaciones Globales del Investigador (IGA) y los objetivos secundarios fueron para 20 evaluar la eficacia de IDEA-070 comparado con un placebo utilizando el puntaje de Evaluaciones Global del Paciente (PGA) y el puntaje específico de indicación (SCORAD, DASI, PASI, GAGS) así como la prueba de seguridad de IDEA-070.

La inclusión de pacientes en el estudio requirió 25 que el paciente (1) tuviera una de las siguientes

139


enfermedades (de leve a moderada): eczema tópico, eczema de mano dishidrótico, psoriasis tipo placa (hiperqueratosas removidas antes del tratamiento mediante urea o ácido salicílico), eczema seborreico en la cara o la cabeza), o

5 acné vulgaris; (2) tuvieron una edad de 18-80 años; y (3) las mujeres en edad fértil utilizaron un método de anticoncepción confiable. Los pacientes que reunieron cualquiera de los siguientes criterios se excluyeron del estudio: Terapia sistémica para enfermedades de la piel dentro de las 2

10 semanas antes de iniciar el tratamiento; terapia con UV dentro de las 4 semanas antes del inicio del tratamiento; enfermedad crónica o aguda que requiere tratamiento anti-inflamatorio sistémico; cáncer de la piel y lesiones de la piel pre-cancerosas; historia de úlceras pépticas o

15 intolerancia gástrica con NSAIDs; historia de asma bronquial; historia de infección de las vías respiratorias crónicas; historia de insuficiencia renal; trombocitopatía; inmunosupresores (por ejemplo, corticosteroides) dentro de las 2 semanas antes del inicio del tratamiento;

20 sensibilización conocida a NSAIDs; embarazo o lactancia; trastornos mentales.

La Tabla 10 resume la población de estudio utilizada en el estudio.

140
22/2

Tabla 10:

	Placebo	IDEA-070	Todos
Acné	17	33	50
E. Atópico	17	31	48
E. Dishidrótico	18	34	52
Psoriasis	16	35	51
E. Seborreico	14	34	48
		Total	249

5

Los datos de estos estudios establecieron que los
transfersomas placebo (es decir transfersomas de la
tecnología descrita aquí) fueron activos. Las Figuras 20-23
proporcionan resultados del estudio. La Figura 20 muestra un
puntaje de IGA para las cinco indicaciones objetivo
principales. Como se muestra en la Figura 20 no hubo
diferencias significativa entre IDEA-070 y placebo para
cualquiera de las indicaciones excepto para el eczema
seborreico, en el cual el gel placebo mostró una mejora más
marcada que TDT 070 con un valor p de $p = 0.031$. Las Figuras
21-23 muestran los puntajes de IGA en la semana 1, 2 y 3 para
eczema seborreico, psoriasis, área psoriasis e índice de
severidad (PASI), y eritema, respectivamente.

20

Los eventos adversos mediante la indicación
observada en el estudio se muestran en la Tabla 11.

25

141
98
98
X

Tabla 11:

	Placebo	IDEA-070
Acné	17.6%	24.2%
E. Atópico	41.2%	32.3%
E. Deshidrótico	16.7%	20.6%
Psoriasis	12.5%	25.7%
E. Seborreico	7.1%	23.5%
Todo	19.5%	25.1%

Los eventos adversos mediante tejido de piel y subcutáneos de clase de órgano de sistema se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12

	Placebo	IDEA-070
Acné	0%	1
E. Atópico	0	5
E. Deshidrótico	0	1
Psoriasis	1	4
E. Seborreico	0	0
Todo	1	11

5.4 Ejemplo 4: Secuestro de Ácido Araquidónico

Los ensayos se realizaron para evaluar el efecto de transfersomas secuestro de ácido araquidónico. Los ensayos

142

utilizados en este estudio implicaron utilizar ácido araquidónico como un sustrato y medir la actividad de ciclooxigenasa como un indicador de secuestro de ácido araquidónico. Otros ensayos pueden utilizarse para
5 medir/analizar los secuestros de ácido araquidónico. Por ejemplo secuestro puede medirse utilizando ácido araquidónico radioetiquetado (u otro lípido), agregando los transfersomas para secuestrar el lípido, centrifugando para separa los
10 transfersomas (o utilizando otro método para separar las transfersomas, tales como filtración) y medir el lípido radioetiquetado en los transfersomas como un indicador de secuestro.

Los transfersomas utilizados en el estudio se hicieron de acuerdo con los transfersomas descritos aquí.

15 Los resultados representativos de la inhibición de COX/Ensayo de secuestro se muestran en las Figuras 25-26. La Figura 25 muestra un diagrama recíproco doble de la reacción de velocidad de COX contra concentración de ácido araquidónico para un control, 50 μM de ketoprofeno y 100 μM
20 de transfersomas. Las diferencias entre los resultados del control y los 100 μM de transfersomas indican el secuestro del sustrato de ácido araquidónico. La Figura 26 muestra la velocidad de reacción de COX utilizando 16 μM de ácido araquidónico e incrementando la cantidad de transfersomas. La
25 saturación entre 50-70 μM de transfersomas sugiere que la

A

capacidad de secuestro crítica de los transfersomas ocurre en este intervalo (como se marca en la figura).

5.5 Ejemplo 5: Secuestro de Otros Lípidos

5 Los ensayos se realizaron para evaluar los efectos
de transfersomas en otros lípidos. Otros lípidos incluyen
colesterol, mediadores de dolor e inflamación (por ejemplo,
tales como prostaglandinas, percursores prostaglandina y
leucotrienos. Los transfersomas son efectivos en secuestrar
10 lípidos identificados

144
~~144~~
~~144~~**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación vesicular para su uso en el tratamiento de trastornos dermatosos inflamatorios, gota o infección por hongos que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos, en la ausencia de del agente farmacéuticamente activo.

2. La formulación vesicular como se reclama en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de eczema atópico, eczema de la mano deshidrótica, psoriasis tipo placa, eczema seborreica, o acné vulgaris.

3. Una formulación vesicular de la reivindicación 1 ó 2, en donde la formulación es una crema, loción, ungüento, gel, solución, aspersión, solución formadora de película o laca.

4. Una formulación vesicular como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación de fosfolípidos a un agente tensoactivo es de alrededor de 1:3 a aproximadamente 30:1.

5. Una formulación vesicular como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la formulación contiene 2.0-10.0% en peso de fosfolípido.

6. Una formulación vesicular como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la formulación contiene 1.0-5.0% en peso de agente tensoactivo.

7. Una formulación vesicular como se reclama en

145
m
A

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la formulación contiene de 0.2% a alrededor de 0.5% en peso del agente tensoactivo.

8. Una formulación vesicular como se reclama en
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el fosfolípido es fosfatidilcolina.

9. Una formulación vesicular como se reclama en
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente
tensoactivo es un agente tensoactivo no iónico seleccionado
10 del grupo que consiste de: polioxietilensorbitanos,
estearatos de polihidroxietileno o éteres laurílicos de
polihidroxietileno.

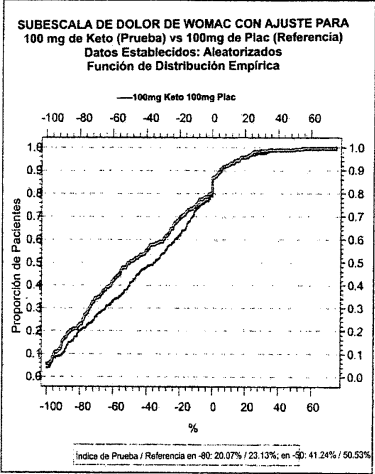
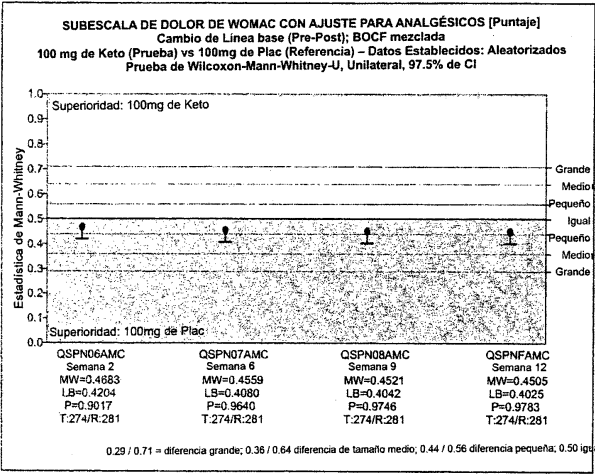
10. Una formulación vesicular como se reclama en
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el agente
15 tensoactivo es polisorbato 80 (Tween 80).

146
*[Handwritten signature]***RESUMEN**

Se describen aquí formulaciones vesiculares que incluyen uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos y en ciertas modalidades el uso de tales 5 formulaciones para el suministro de ácidos grasos para el tratamiento de trastornos tales como trastornos metabólicos de ácidos grasos, que incluyen deficiencia de ácidos grasos esencial, dolor o inflamación u osteoartritis, más específicamente para el tratamiento de dolor en tejido 10 profundo; asma, broncoespasmo, trastornos cardiovasculares aterotrombóticos, trastornos trombóticos venosos, trastornos dermatosos inflamatorios (por ejemplo, eczema atópico, eczema de la mano dishidrótico, psoriasis tipo placa, eczema seborréico, y acné vulgaris) y dismenorrea.

Análisis de encuestado continuo y estadística de Mann-Whitney de Dolor

Figura 1



143

AEs Mediante Clases de Órgano de Sistema (SOC)

Evento Adverso Relacionado con Fármaco Mediante el Sistema de Clase de Órgano; Población ITT

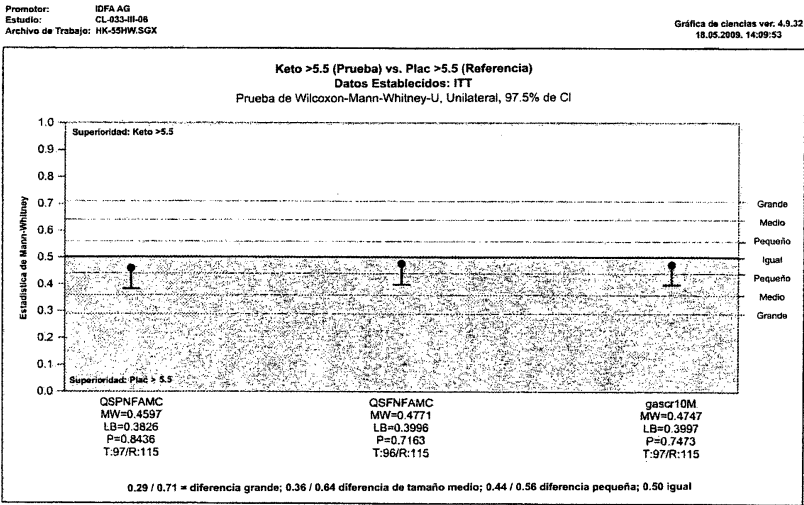
	Ketoprofeno		Placebo	
	Absoluto	Por ciento	Absoluto	Por ciento
Trastornos Oculares	1	1,5	0	0,0
Trastornos gastrointestinales	2	3,0	5	7,6
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	1	1,5	2	3,0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	2	3,0	0	0,0
Infecciones e infestaciones	0	0,0	1	1,5
Investigaciones	11	16,4	4	6,1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	4	6,0	4	6,1
Trastornos del sistema nervioso	5	7,5	9	13,6
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	39	58,2	40	60,6
Trastornos vasculares	2	3,0	1	1,5
Total	67	100,0	66	100,0

Figura 2

148

Subgrupo de análisis para intensidad de dolor de WOMAC en línea base: > 5.5; ITT

Figura 3

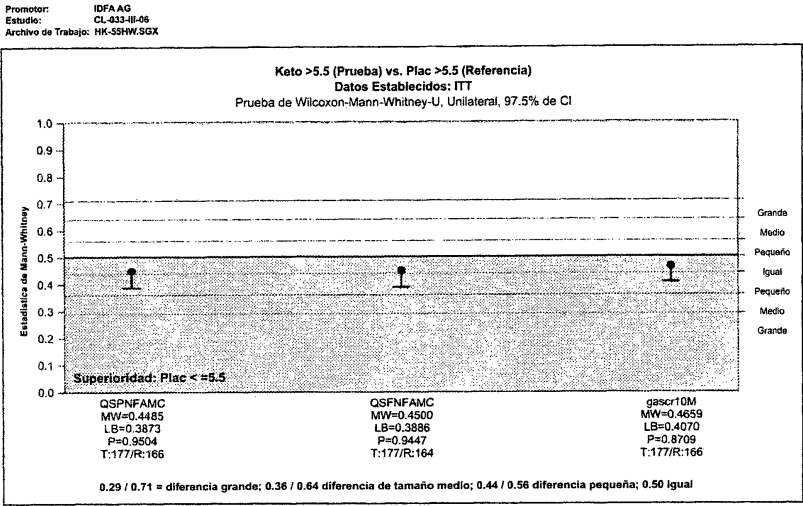


Criterio de Eficacia Primaria, Tamaños de Efecto e Intervalos de Confianza; Población de ITT con Dolor de WOMAC en Línea Base > 5.5

149
H

Subgrupo de análisis para intensidad de dolor de WOMAC en línea base: ≤ 5.5; ITT

Figura 4



4/26

Criterio de Eficacia Primaria, Tamaños de Efecto e Intervalos de Confianza; Población de ITT con Dolor de WOMAC en Línea Base ≤ 5.5

150

Uso de medicamento de rescate – Estadística descriptiva

Ingestión de Analgésicos durante el Periodo de Tratamiento; Población de ITT

TABULACIÓN CRUZADA

Puntaje de Grupos	No	Si	No. Válido	Clasificación Media
100mg Keto (N = 274)	49 17.88%	225 82.12%	274	279.874
100mg Plac (N = 281)	54 19.22%	227 80.78%	281	276.173

?: porcentaje en fila

Ingestión por Medio de Analgésicos (Días); Población ITT

Estadísticas Descriptivas

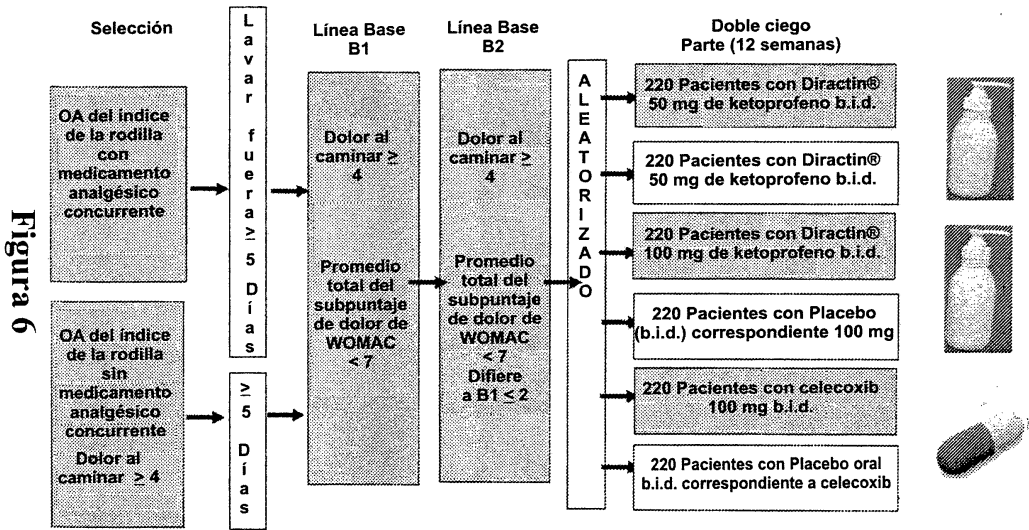
Grupos	Medio	Válido
100mg Keto (N = 274)	13.1	274
100mg Plac (N = 281)	13.1	281

Figura 5

5/26

151

Ilustración esquemática del diseño de estudio CL-033-III-03



152

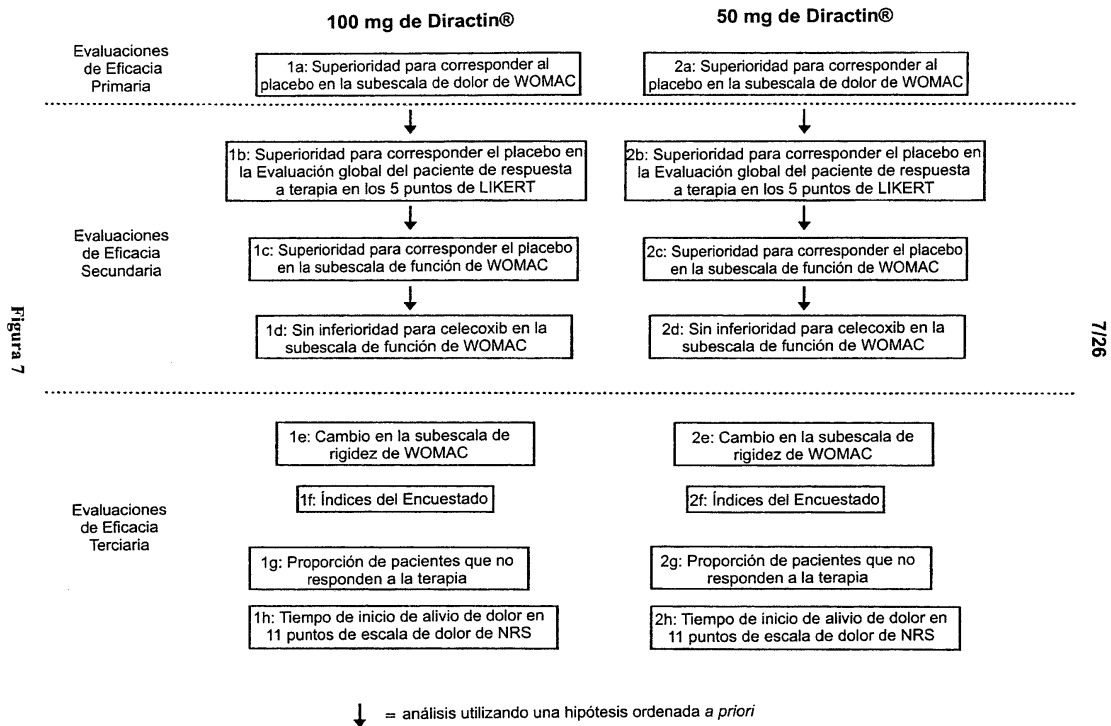
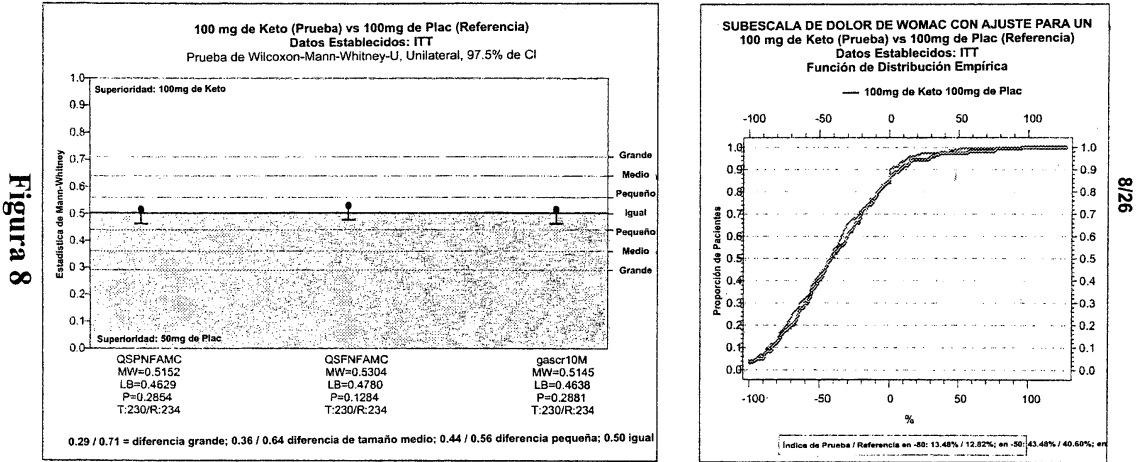


Figura 7

153

100 mg de ketoprofeno e.c.* vs. “100” placebo e.c.: dolor de WOMAC, estadística de Mann-Whitney, Intención para Tratar (ITT) y análisis de encuestado continuo

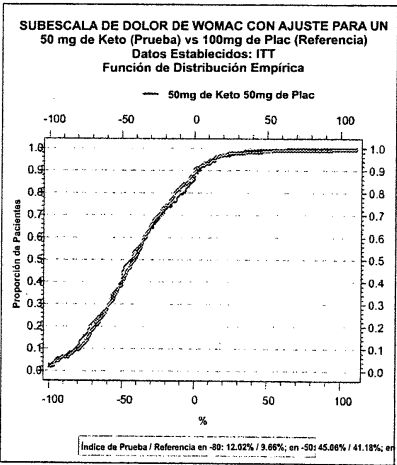
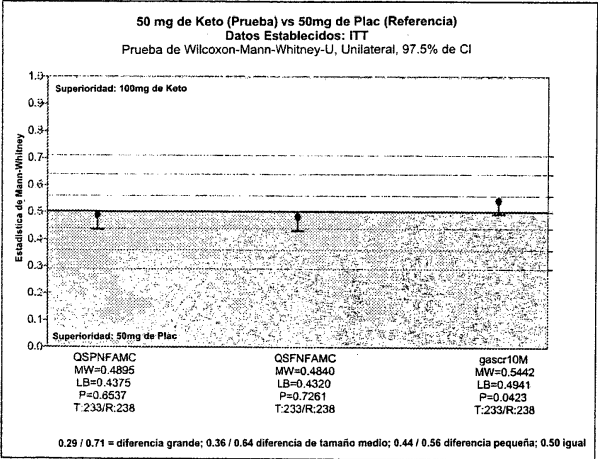


*Diractin® (IDEA)

154

50 mg de ketoprofeno e.c.* vs. “50” placebo e.c.: dolor de WOMAC, estadística de Mann-Whitney, ITT, y análisis de encuestado continuo

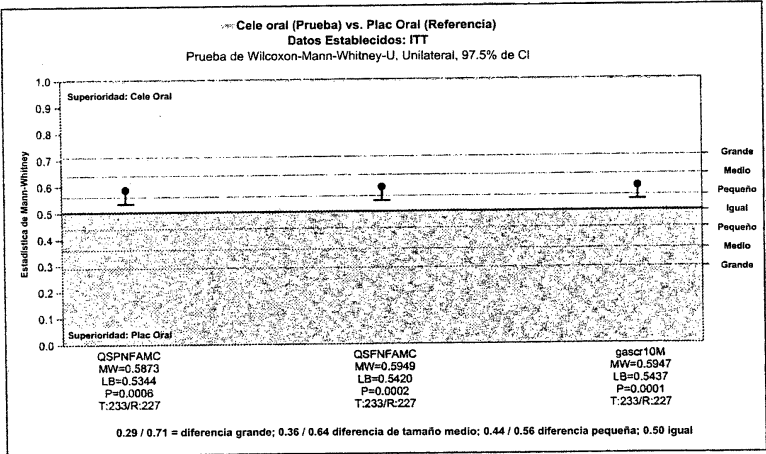
Figura 9



155

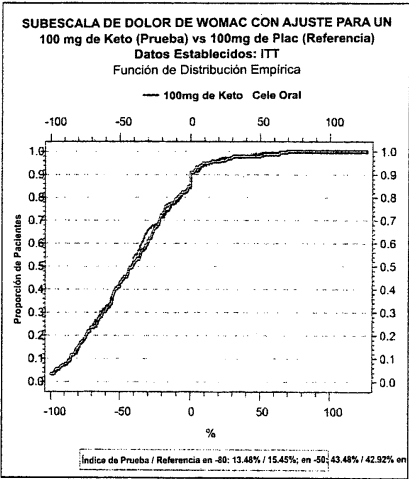
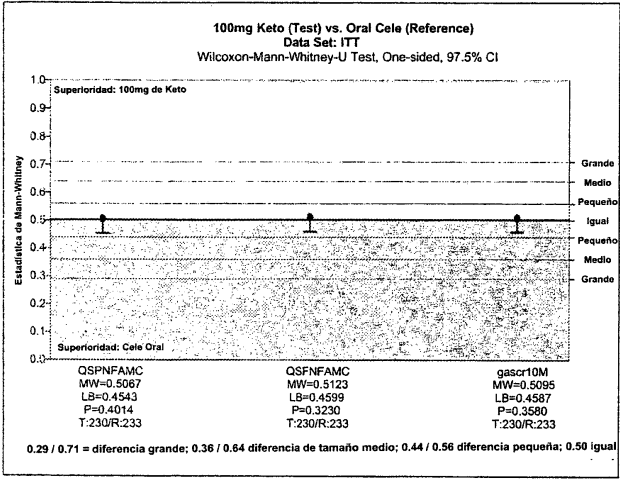
100 mg de celecoxib oral * vs. “100” de placebo oral: dolor de WOMAC, estadística de Mann-Whitney, ITT

Figura 10



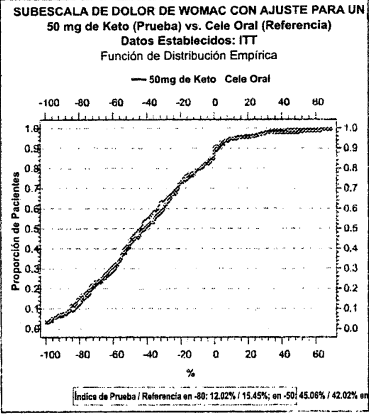
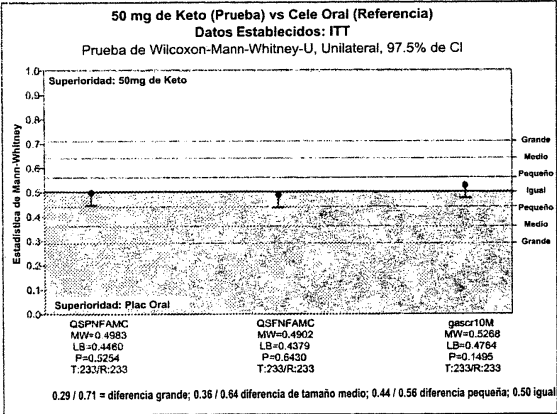
*Celebrex® (Pfizer)

Figura 11



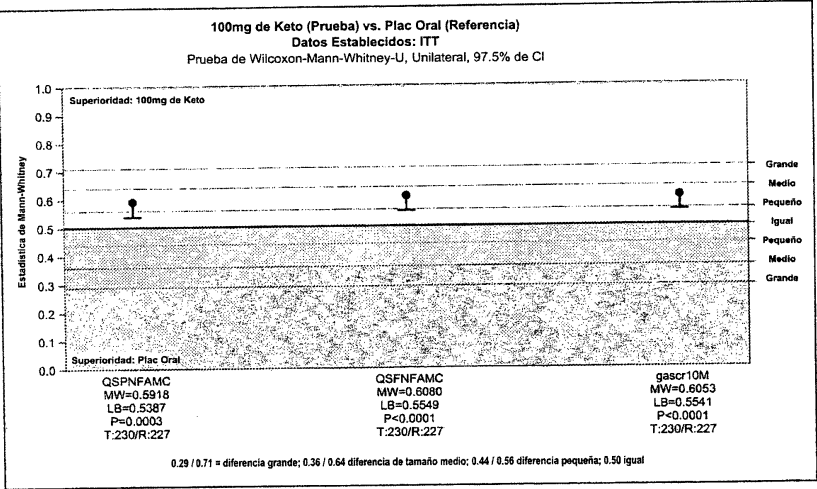
50 mg de ketoprofeno e.c. vs. 100 mg Celebrex® oral: dolor de WOMAC, estadística de Mann-Whitney, ITT, y análisis de encuestado continuo

Figura 12



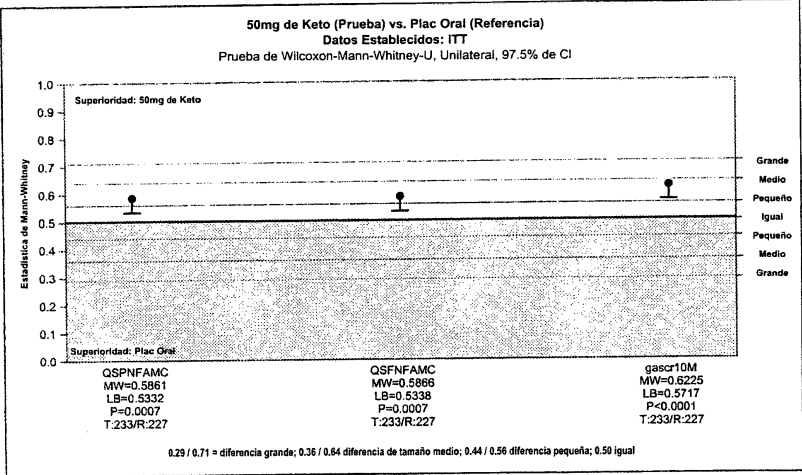
Resultados de 100 mg de ketoprofeno e.c. vs. “100” de placebo oral: dolor de WOMAC, estadística de Mann-Whitney, ITT

Figura 13



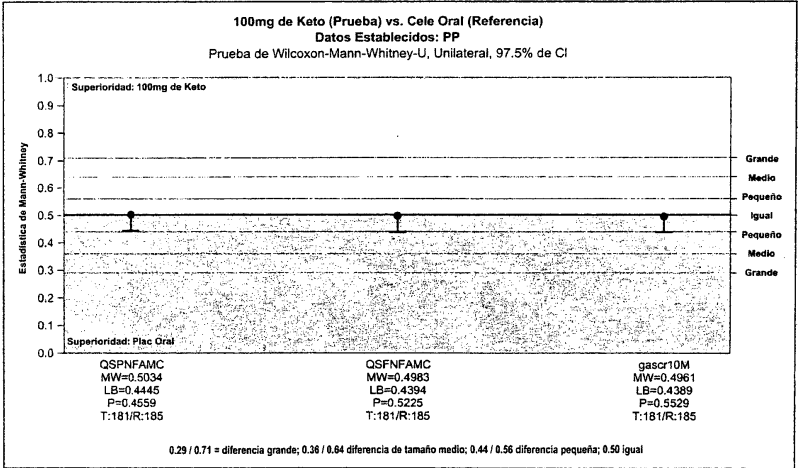
50 mg de ketoprofeno vs “100” de placebo oral: dolor de WOMAC, estadística de Mann-Whitney, ITT

Figura 14



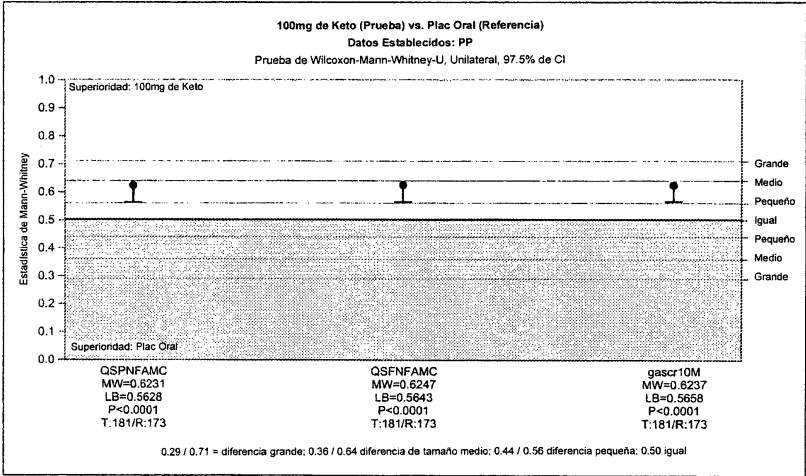
100 mg de ketoprofeno vs. 100 mg de Celebrex® oral: dolor de WOMAC, estadística de Mann-Whitney, población por protocolo (PP)

Figura 15



100 mg de ketoprofeno vs. “100” de placebo oral: dolor de WOMAC, estadística de Mann-Whitney, población por protocolo

Figura 16



16/26

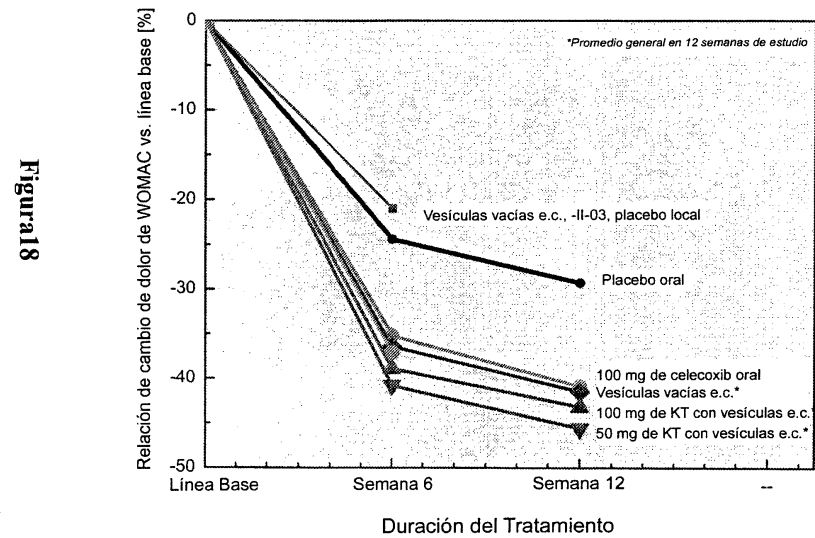
162

Tratamiento posible relacionado con Aes mediante SOC (> 1% en cualquier grupo)

Figura 17

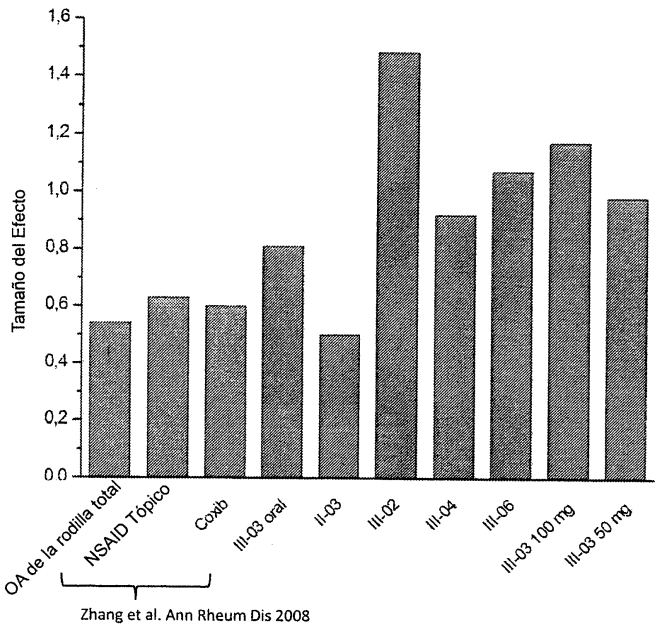
	50 mg de Ketoprofeno			50mg de Gel Placebo			100mg de Ketoprofeno			100mg de Gel Placebo			100mg de Celecoxib			Placebo Oral		
	N=233			N=238			N=230			N=234			N=233			N=227		
Sistema Corporal	AE	Pat	%	AE	Pat	%	AE	Pat	%	AE	Pat	%	AE	Pat	%	AE	Pat	%
Gastrointestinal	4	3	1.3	2	2	0.8	3	3	1.3	8	7	3.0	53	37	15.9	46	33	14.5
Sistema Nervioso				7	3	1.3				1	1	0.4	2	2	0.9	6	5	2.2
Piel/subcutánea	19	13	5.6	16	14	5.9	33	28	12.2	28	26	11.1	5	5	2.1	2	2	0.9
Vascular	1	1	0.4	3	2	0.8				1	1	0.4	4	4	1.7	1	1	0.4

El cambio de grupo promedio de la línea base para estudios a través de dolor [%]



Tamaño del efecto de la respuesta de placebo - datos publicados vs. Diractin®

Figura 19



Evaluación Global del Investigador – Todas las indicaciones

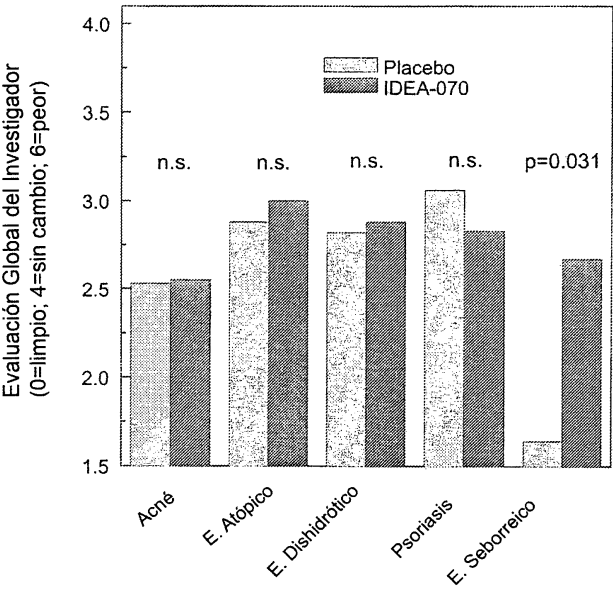
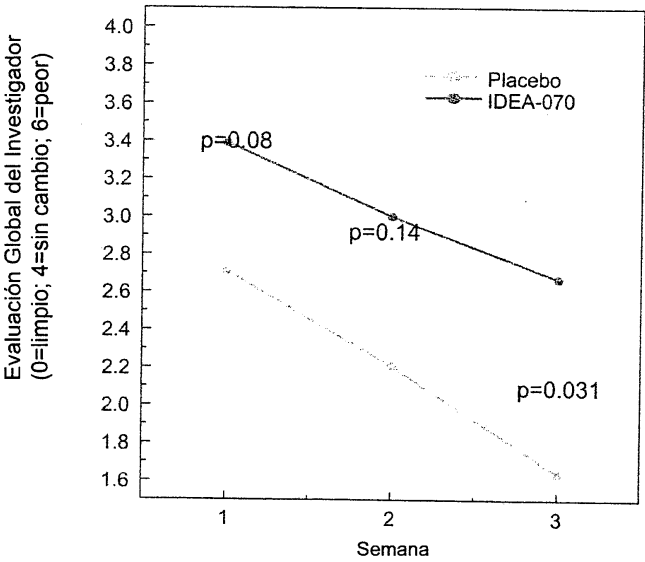


Figura 20

20/26

Figura 21



Psoriasis - Evaluación Global del Investigador

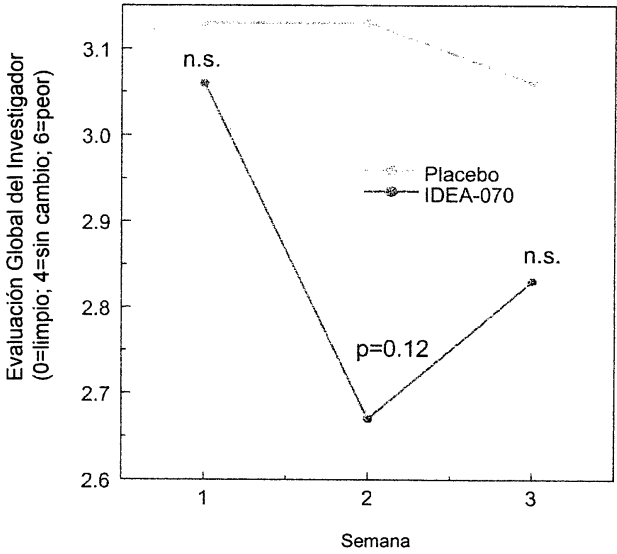


Figura 22

22/26

Área de Psoriasis e Índice de Severidad (PASI) del área objetivo

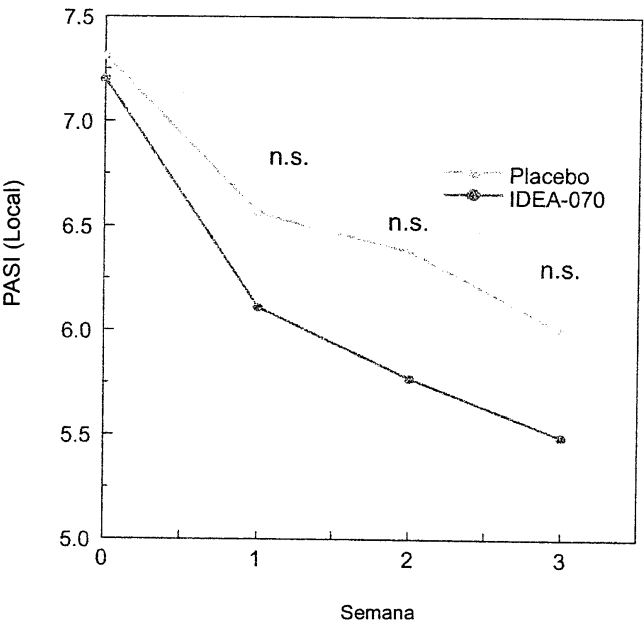


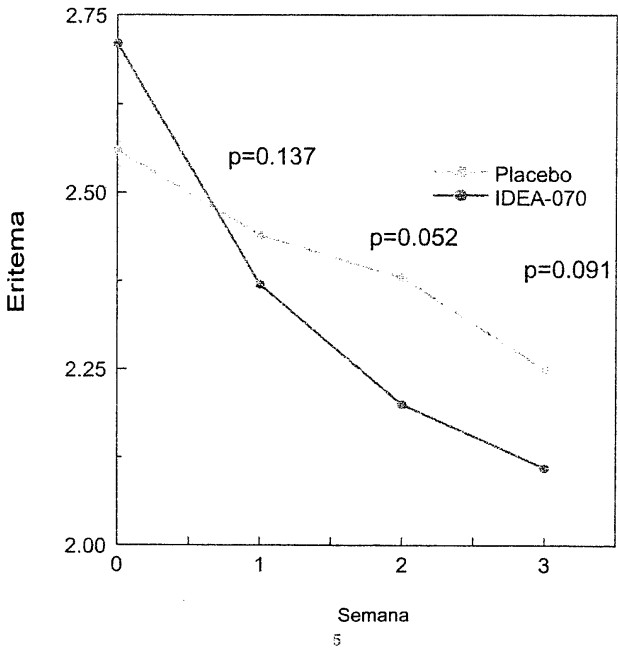
Figura 23

23/26

169
79

Área de Psoriasis y Severidad – Eritema

Figura 24

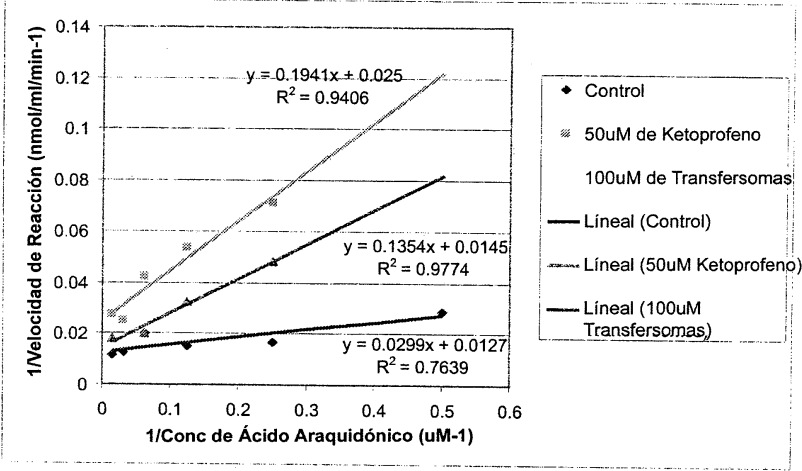


24/26

179/10

Gráficas Recíprocas Dobles de Velocidad de Reacción COX contra Concentración de Ácido Araquidónico en Presencia de Ketoprofeno y Transfersomas

Figura 25



	Vmax	Km
0 µM de Inhibidor	79	2.4
50 µM de Ketoprofeno	40	7.8
100 µM de Transfersomas	70	9.5

Fig 25

Velocidad de Reacción de Ácido Araquidónico de 16 MicroMolar
Contra Concentración de Transfersoma

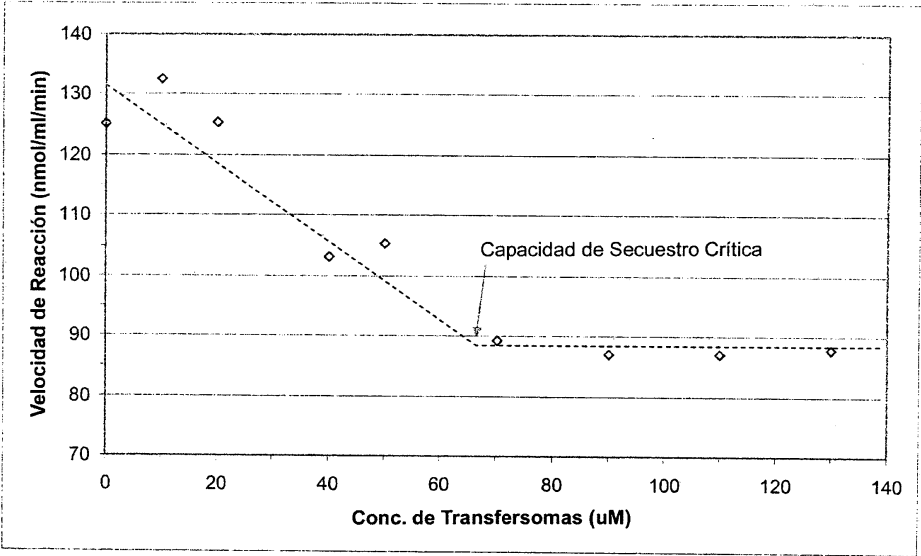


Figura 26

26/26

172

173
X/A

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT	
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: A61K 51/00	
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) TARGETED DELIVERY TECHNOLOGIES LIMITED	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/235,99 2- 61/314,476 - 61/320,154 (32) Fecha: 21.08.2009 - 16.03.2010 - 01.04.2010	(72) Interventor (es) Henk-Andre KROON - William HENRY	
(33) País E.U.A.	(74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE	
(54) Título FORMULACIONES VESICULARES		
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT		
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 20/08/2010 No. de solicitud PCT PCT/US2010/046245	(87) Publicación internacional Fecha 24/02/2011 No. Publicación WO 2011/022707 A1	
Resumen reivindicación (es): 1. Una formulación vesicular para su uso en el tratamiento de trastornos dermatosos inflamatorios, gota o infección por hongos que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más agentes tensoactivos, en la ausencia de del agente farmacéuticamente activo.		

174

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0028128
		Bogotá D.C., Marzo 21 de 2012 - 16:07:20

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	468301783	21/03/2012	6.800.000.00

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-048054- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 16:26:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 174

Act. 411 PRESENTACION Folios: 172



No. 12-048054- -00000-0000

Fecha: 2012-03-21 16:26:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 174

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADMISI
---	--------

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	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	☐