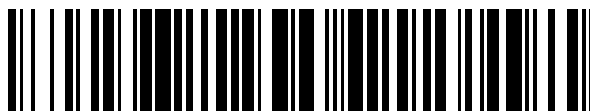


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 626**

51 Int. Cl.:
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **00901394 .7**
96 Fecha de presentación: **05.01.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1158959**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2001**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para la administración mejorada de agentes terapéuticos hidrófobos**

30 Prioridad:
26.02.1999 US 258654

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.04.2012

73 Titular/es:
**LIPOCINE INC.
675 ARAPEEN DRIVE SUITE 202
SALT LAKE CITY UT 84108, US**

72 Inventor/es:
**PATEL, Mahesh V. y
CHEN, Feng-Jing**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 379 626 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y procedimientos para la administración mejorada de agentes terapéuticos hidrófobos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a sistemas de administración de fármacos, y en particular a composiciones farmacéuticas para la administración mejorada de compuestos hidrófobos.

10 **Antecedentes**

Los agentes terapéuticos hidrófobos, es decir, los compuestos terapéuticos que presentan una escasa solubilidad en disolución acuosa, presentan problemas difíciles en la formulación de compuestos de este tipo para su administración eficaz a los pacientes. Una formulación bien diseñada debe, como mínimo, poder presentar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto hidrófobo en el sitio de absorción deseado, en una forma absorbible. Incluso esta mínima funcionalidad es difícil de lograr cuando la administración del agente terapéutico hidrófobo requiere la interacción con entornos fisiológicos acuosos, jugos gástricos y jugos intestinales. Las composiciones farmacéuticas para la administración de agentes terapéuticos hidrófobos de este tipo deben portar el compuesto hidrófobo a través del entorno acuoso, mientras que se mantiene el compuesto hidrófobo en una forma absorbible, y se evita la utilización de disolventes o excipientes fisiológicamente perjudiciales.

Se conocen varios enfoques para formular agentes terapéuticos hidrófobos para la administración oral o parenteral. Un enfoque bien conocido utiliza micelas de tensioactivo para solubilizar y transportar el agente terapéutico. Las micelas son aglomerados de dimensiones coloidales formados por compuestos anfífilos en determinadas condiciones. Las micelas, y las composiciones farmacéuticas que contienen micelas, se han estudiado exhaustivamente y se describen en detalle en la bibliografía; véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed. (1985), cuya descripción se incorpora a la presente memoria en su totalidad. En disolución acuosa, las micelas pueden incorporar agentes terapéuticos hidrófobos en el núcleo hidrocarbonado de la micela, o enredarse en diversas posiciones dentro de las paredes de la micela. Aunque las formulaciones micelares pueden solubilizar una variedad de agentes terapéuticos hidrófobos, la capacidad de carga de las formulaciones micelares convencionales está limitada por la solubilidad del agente terapéutico en el tensioactivo micelar. Para muchos agentes terapéuticos hidrófobos, tal solubilidad es demasiado baja para ofrecer formulaciones que pueden suministrar dosis terapéuticamente eficaces.

Otro enfoque convencional aprovecha el aumento de solubilidad de los agentes terapéuticos hidrófobos en aceites (triglicéridos). Los agentes terapéuticos hidrófobos, aunque son escasamente solubles en disolución acuosa, podrían ser lo suficientemente lipófilos como para que puedan prepararse concentraciones terapéuticamente eficaces de los agentes terapéuticos en disolventes basados en triglicéridos. Por tanto, un enfoque convencional consiste en solubilizar un agente terapéutico hidrófobo en un disolvente de triglicérido bioaceptable, tal como un aceite vegetal digerible, y dispersar esta fase de aceite en una disolución acuosa. La dispersión puede estabilizarse mediante agentes emulsionantes y proporcionarse en forma de emulsión. Alternativamente, el agente terapéutico puede proporcionarse en una formulación sin agua, formándose una dispersión acuosa en el entorno gastrointestinal *in vivo*. Las propiedades de estas formulaciones basadas en aceite están determinadas por factores tales como el tamaño de las partículas de triglicérido/agente terapéutico y la presencia o ausencia de aditivos tensioactivos.

En la forma más sencilla, una formulación que contiene triglicéridos adecuada para administrar agentes terapéuticos hidrófobos a través de un entorno acuoso es una emulsión de aceite en agua. Las emulsiones de este tipo contienen el agente terapéutico hidrófobo solubilizado en una fase de aceite que se dispersa en un entorno acuoso con la ayuda de un tensioactivo. El tensioactivo puede estar presente en la propia formulación basada en aceite, o puede ser un compuesto proporcionado en el sistema gastrointestinal, tal como sales biliares, que se sabe que son agentes emulsionantes *in vivo*. Los tamaños de las partículas de aceite coloidales son relativamente grandes, oscilando entre varios cientos de nanómetros y varios micrómetros de diámetro, en una distribución de tamaño de partícula amplia. Dado que los tamaños de partícula son del orden de o mayor que el intervalo de longitud de onda de la luz visible, tales emulsiones, cuando se preparan en una forma farmacéutica en emulsión, son visiblemente "turbias" o "lechosas" a simple vista.

Aunque las composiciones farmacéuticas basadas en triglicéridos son útiles en la solubilización y la administración de algunos agentes terapéuticos hidrófobos, las composiciones de este tipo están sujetas a varias limitaciones y desventajas significativas. Las emulsiones son termodinámicamente inestables, y las partículas en emulsión coloidales se aglomerarán espontáneamente, conduciendo finalmente a una completa separación de fases. La tendencia a aglomerarse y separarse en fases presenta problemas de almacenamiento y manipulación, y aumenta la probabilidad de que emulsiones farmacéuticas preparadas apropiadamente de manera inicial estarán en un estado menos óptimo, menos eficaz y escasamente caracterizado tras la administración en última instancia a un paciente. La degradación no caracterizada es particularmente desfavorable, dado que el aumento del tamaño de partícula ralentiza la velocidad de transporte de la partícula coloidal y la digestión del componente de aceite, y por tanto la velocidad y el grado de absorción del agente terapéutico. Estos problemas conducen a cambios escasamente

caracterizados y potencialmente perjudiciales en la dosificación eficaz recibida por el paciente. Además, también se considera que los cambios en el tamaño de partícula de emulsión coloidal hacen que la absorción sea más sensible a y dependa de las condiciones en el tracto gastrointestinal, tales como pH, actividad enzimática, componentes biliares y contenido estomacal. Tal incertidumbre en la velocidad y el grado de absorción en última instancia del agente terapéutico compromete gravemente la capacidad del profesional médico para administrar de manera segura las dosificaciones terapéuticamente eficaces.

Una desventaja adicional de las composiciones que contienen triglicéridos es la dependencia de la absorción del agente terapéutico de la velocidad y el grado de la lipólisis. Aunque las partículas en emulsión coloidales pueden transportar agentes terapéuticos hidrófobos a través del entorno acuoso del tracto gastrointestinal, en última instancia el triglicérido debe digerirse y el agente terapéutico debe liberarse con el fin de absorberse a través de la mucosa intestinal. El vehículo de triglicérido se emulsiona por las sales biliares y se hidroliza, principalmente por la lipasa pancreática. La velocidad y el grado de lipólisis, sin embargo, dependen de varios factores que son difíciles de controlar adecuadamente. Por ejemplo, la cantidad y la velocidad de secreción de sales biliares afecta a la lipólisis de los triglicéridos, y la secreción de sales biliares puede variar con el contenido estomacal, con anomalías metabólicas, y con cambios funcionales del hígado, las vías biliares, la vesícula biliar y el intestino. La disponibilidad de la lipasa en pacientes con una disminución de la función secretora pancreática, tal como fibrosis quística o pancreatitis crónica, puede ser indeseablemente baja, lo que da como resultado una lipólisis de triglicéridos lenta e incompleta. La actividad de la lipasa depende del pH, produciéndose la desactivación a aproximadamente pH 3, de modo que la velocidad de lipólisis variará con el contenido estomacal, y puede ser insuficiente en pacientes con hipersecreción ácida gástrica. Además, determinados tensioactivos utilizados comúnmente en la preparación de emulsiones farmacéuticas, tales como aceites de ricino polietoxilados, pueden actuar ellos mismos como inhibidores de la lipólisis. Aunque un trabajo reciente sugiere que determinadas combinaciones de tensioactivos, cuando se utilizan en combinación con aceites digeribles en preparaciones en emulsión, pueden disminuir sustancialmente el efecto de inhibición de la lipólisis de algunos tensioactivos farmacéuticos comunes (véase, la patente US n.º 5.645.856), las formulaciones de este tipo están sujetas todavía a otras desventajas de las emulsiones farmacéuticas y las formulaciones basadas en triglicéridos.

Aún otro enfoque se basa en la formación de "microemulsiones". Al igual que una emulsión, una microemulsión es una dispersión líquida de aceite en agua, estabilizada por tensioactivos. Las partículas de una microemulsión son más pequeñas que las de una emulsión, haciendo que la microemulsión sea ópticamente transparente esencialmente. Sin embargo, las microemulsiones son termodinámicamente estables, y no están sujetas a los problemas de aglomeración de partículas de las emulsiones convencionales. Generalmente se cree que las microemulsiones son partículas de tipo micela, que presentan una estructura esencialmente micelar pero que contienen una fase de aceite distinta en el "núcleo" de la micela. Estas partículas de tipo micela con frecuencia se denominan "micelas hinchadas", un término que enfatiza su estrecha relación con las verdaderas partículas micelares. A pesar de su estrecha relación con las micelas, las microemulsiones funcionan de manera bastante diferente en los sistemas de administración de fármacos. La mayoría de los agentes terapéuticos hidrófobos son lipófilos, y presentan una mayor solubilidad en triglicéridos que en tensioactivos. Como resultado, el agente terapéutico hidrófobo en un sistema de administración basado en microemulsión se solvata preferentemente en la fase de triglicéridos, que a su vez se encapsula en la micela hinchada. El reparto preferido en la fase de triglicéridos da como resultado mayores capacidades de carga que en sistemas basados en micelas comparables, pero a costa de introducir en el sistema de administración la dependencia de la lipólisis y otras desventajas asociadas con la presencia de triglicéridos. Además, el mayor tamaño de las partículas de la microemulsión, con relación a las micelas verdaderas, da como resultado una velocidad más lenta de difusión de partículas, y por tanto, una velocidad más lenta de absorción del agente terapéutico.

Por tanto, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que superen las limitaciones de las formulaciones micelares convencionales, pero sin resultar afectadas por las desventajas de las formulaciones que contienen triglicéridos.

Sumario de la invención

Por tanto, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas que pueden solubilizar cantidades terapéuticamente eficaces de agentes terapéuticos hidrófobos.

Otro objetivo de la invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas que son homogéneas y termodinámicamente estables.

Aún otro objetivo de la invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas que presentan una distribución de tamaño de partícula pequeña y limitada.

Todavía otro objetivo de la invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas de un agente terapéutico hidrófobo que no dependen de la lipólisis para su bioabsorción.

Todavía otro objetivo de la invención consiste en proporcionar métodos para tratar un paciente con un agente terapéutico hidrófobo.

5 Todavía otro objetivo de la invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas menos grasas para la administración tópica/transdérmica.

10 Según estos y otros objetivos y características, la presente invención proporciona unas composiciones farmacéuticas para la administración mejorada de agentes terapéuticos hidrófobos. En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sin triglicéridos que incluye un agente terapéutico hidrófobo y un vehículo. El vehículo incluye un tensioactivo hidrófilo y un tensioactivo hidrófobo en cantidades tales que tras la dilución con una disolución acuosa tal como jugos gastrointestinales simulados, el vehículo forma una dispersión acuosa transparente de los tensioactivos hidrófilo e hidrófobo que contiene el agente terapéutico hidrófobo.

15 En otra forma de realización, la presente invención proporciona una dispersión acuosa transparente que contiene un tensioactivo hidrófilo, un tensioactivo hidrófobo y un agente terapéutico hidrófobo. La dispersión está sustancialmente sin triglicéridos.

20 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sin triglicéridos que incluye un tensioactivo hidrófilo y un tensioactivo hidrófobo en cantidades tales que tras la dilución con una disolución acuosa se forma una dispersión acuosa transparente, una primera cantidad de un agente terapéutico hidrófobo solubilizada en la dispersión acuosa transparente, y una segunda cantidad del agente terapéutico hidrófobo que permanece sin solubilizar sino dispersa.

25 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a procedimientos para aumentar la velocidad y/o el grado de absorción de agentes terapéuticos hidrófobos administrando a un paciente una composición farmacéutica de la presente invención.

30 Estos y otros objetivos y características de la presente invención, resultarán más evidentes completamente a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones adjuntas, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención tal como se expone a continuación en la presente memoria.

Breve descripción de los dibujos

35 Con el fin de ilustrar la manera en la que se obtienen las ventajas y los objetivos de la invención mencionados anteriormente y otros, se realizará una descripción más particular de la invención descrita anteriormente brevemente haciendo referencia a las formas de realización específicas mostradas en los dibujos adjuntos. Entendiendo que estos dibujos representan sólo formas de realización típicas de la invención y por tanto no son limitativos de su alcance, la invención se describirá y explicará con mayor detalle a través de la utilización del dibujo adjunto, en el que:

la figura 1 muestra la bioabsorción potenciada de un agente terapéutico hidrófobo en las composiciones de la presente invención, con relación a una formulación comercial.

45 Descripción detallada de las formas de realización preferidas

La presente invención supera los problemas descritos anteriormente característicos de las formulaciones convencionales tales como formulaciones, emulsiones y microemulsiones micelares, proporcionando composiciones farmacéuticas únicas sin triglicéridos. Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que las composiciones que incluyen una combinación de un tensioactivo hidrófilo y un tensioactivo hidrófobo pueden solubilizar cantidades terapéuticamente eficaces de agentes terapéuticos hidrófobos sin recurrir a la utilización de triglicéridos, evitando de ese modo la dependencia de la lipólisis y otras desventajas de las formulaciones convencionales. La utilización de estas formulaciones puede dar como resultado una potenciación de la velocidad y/o el grado de absorción del agente terapéutico hidrófobo.

55 A. Composiciones farmacéuticas

60 En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un vehículo y un agente terapéutico hidrófobo. El vehículo incluye un tensioactivo hidrófilo y un tensioactivo hidrófobo en cantidades tales que tras la dilución con una disolución acuosa, el vehículo forma una dispersión acuosa transparente de los tensioactivos hidrófilo e hidrófobo que contiene el agente terapéutico hidrófobo. Es una característica particular de la presente invención que el vehículo está sustancialmente sin triglicéridos, proporcionando de ese modo ventajas sorprendentes e importantes con respecto a las formulaciones que contienen triglicéridos, convencionales.

1. Tensioactivos

El vehículo incluye por lo menos un tensioactivo hidrófilo y por lo menos un tensioactivo hidrófobo. Tal como se conoce bien en la técnica, los términos “hidrófilo” e “hidrófobo” son términos relativos. Para funcionar como tensioactivo, un compuesto debe incluir necesariamente restos polares o hidrófilos cargados así como restos apolares hidrófobos (lipófilos); es decir, un compuesto tensioactivo debe ser anfífilo. Un parámetro empírico utilizado comúnmente para caracterizar la hidrofiliidad e hidrofobicidad relativas de compuestos anfífilos no iónicos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor de “HLB”). Los tensioactivos con valores de HLB mayores son más hidrófobos, y presentan mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de HLB menores son más hidrófilos, y presentan mayor solubilidad en disoluciones acuosas.

Utilizando los valores de HLB como una guía aproximada, generalmente se considera que los tensioactivos hidrófilos son aquellos compuestos que presentan un valor de HLB mayor que aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los que la escala de HLB no puede aplicarse generalmente. De manera similar, los tensioactivos hidrófobos son compuestos que presentan un valor de HLB menor que aproximadamente 10.

Debe apreciarse que el valor de HLB de un tensioactivo es meramente una guía aproximada utilizada para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas. Para muchos tensioactivos importantes, incluyendo varios tensioactivos polietoxilados, se ha notificado que los valores de HLB pueden diferir en como máximo aproximadamente 8 unidades de HLB, dependiendo del procedimiento empírico elegido para determinar el valor de HLB (Schott, J. Pharm. Sciences, 79(1), 87-88 (1990)). Asimismo, para determinados copolímeros de bloque que contienen poli(óxido de propileno) (tensioactivos PLURONIC[®], BASF Corp.), los valores de HLB no pueden reflejar de manera precisa la verdadera naturaleza fisicoquímica de los compuestos. Finalmente, los productos tensioactivos comerciales no son generalmente compuestos puros, sino que son mezclas complejas de compuestos, y el valor de HLB notificado para un compuesto particular puede ser característico de manera más precisa del producto comercial del que el compuesto es un componente mayoritario. Diferentes productos comerciales que presentan el mismo componente tensioactivo principal pueden, y normalmente presentan diferentes valores de HLB. Además, se espera una determinada cantidad de variabilidad de un lote a otro incluso para un producto tensioactivo comercial individual. Teniendo presentes estas dificultades inherentes, y utilizando los valores de HLB como guía, el experto en la materia puede identificar fácilmente tensioactivos que presentan hidrofiliidad e hidrofobicidad adecuadas para su utilización en la presente invención, tal como se describe en la presente memoria.

El tensioactivo hidrófilo puede ser cualquier tensioactivo hidrófilo adecuado para su utilización en composiciones farmacéuticas. Los tensioactivos de este tipo puede ser tensioactivos aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos o no iónicos, aunque actualmente se prefieren los tensioactivos hidrófilos no iónicos. Tal como se comentó anteriormente, estos tensioactivos hidrófilos no iónicos presentarán generalmente valores de HLB superiores a aproximadamente 10. Las mezclas de tensioactivos hidrófilos también están dentro del alcance de la invención.

De manera similar, el tensioactivo hidrófobo puede ser cualquier tensioactivo hidrófobo adecuado para su utilización en composiciones farmacéuticas. En general, los tensioactivos hidrófobos adecuados presentarán un valor de HLB menor que aproximadamente 10. Las mezclas de tensioactivos hidrófobos también están dentro de alcance de la invención.

La elección de tensioactivos hidrófobos e hidrófilos específicos debe realizarse teniendo presente el agente terapéutico hidrófobo particular que va utilizarse en la composición, y el intervalo de polaridad apropiado para el agente terapéutico elegido, tal como se comenta en más detalle a continuación. Teniendo presentes estos principios generales, una gama muy amplia de tensioactivos es adecuada para su utilización en la presente invención. Los tensioactivos de este tipo pueden agruparse en las siguientes clases químicas generales detalladas en las tablas a continuación. Los valores de HLB proporcionados en las tablas a continuación representan generalmente el valor de HLB según lo notifica el fabricante del producto comercial correspondiente. En casos en los que se enumera más de un producto comercial, el valor de HLB en las tablas es el valor según se notifica para uno de los productos comerciales, un promedio aproximado de los valores notificados, o un valor que, en opinión de los presentes inventores, es más fiable. Debe enfatizarse que la invención no se limita a los tensioactivos de las siguientes tablas, que muestran listas representativas, pero no exclusivas de tensioactivos disponibles.

1.1. Ácidos grasos polietoxilados

Aunque el propio polietilenglicol (PEG) no funciona como tensioactivo, una variedad de ésteres de ácidos grasos de PEG presentan propiedades tensioactivas útiles. Entre los monoésteres de ácidos grasos de PEG, los ésteres de ácido láurico, ácido oleico y ácido esteárico son los más útiles. Entre los tensioactivos de la tabla 1, los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen laurato de PEG-8, oleato de PEG-8, estearato de PEG-8, oleato de PEG-9, laurato de PEG-10, oleato de PEG-10, laurato de PEG-12, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, laurato de PEG-20 y oleato de PEG-20. Se muestran ejemplos de tensioactivos de monoésteres de ácidos grasos polietoxilados disponibles comercialmente en la tabla 1.

Tabla 1: Tensioactivos de monoésteres de ácidos grasos de PEG

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Monolaurato de PEG 4-100	Serie Crodet L (Croda)	>9
Monooleato de PEG 4-100	Serie Crodet O (Croda)	>8
Monoestearato PEG 4-100	Serie Crodet S (Croda), serie Myrj (Atlas/ICI)	>6
Diestearato de PEG-400	Serie Cithrol 4DS (Croda)	>10
Monolaurato de PEG 100, 200, 300	Serie Cithrol ML (Croda)	>10
Monooleato de PEG 100, 200, 300	Serie Cithrol MO (Croda)	>10
Dioleato de PEG-400	Serie Cithrol 4DO (Croda)	>10
Monoestearato de PEG 400-1000	Serie Cithrol MS (Croda)	>10
Estearato de PEG-1	Nikkol MYS-1EX (Nikko), Coster K1 (Condea)	2
Estearato de PEG-2	Nikkol MYS-2 (Nikko)	4
Oleato de PEG-2	Nikkol MYO-2 (Nikko)	4,5
Laurato de PEG-4	Mapeg [®] 200 ML (PPG), Kessco [®] PEG 200ML (Stepan), LIPOPEG 2L (LIPO Chem.)	9,3
Oleato de PEG-4	Mapeg [®] 200 MO (PPG), Kessco [®] PEG200 MO (Stepan),	8,3
Estearato de PEG-4	Kessco [®] PEG 200 MS (Stepan), Hodag 20 S (Calgene), Nikkol MYS-4 (Nikko)	6,5
Estearato de PEG-5	Nikkol TMGS-5 (Nikko)	9,5
Oleato de PEG-5	Nikkol TMGO-5 (Nikko)	9,5
Oleato de PEG-6	Algon OL 60 (Auschem SpA), Kessco [®] PEG 300 MO (Stepan), Nikkol MYO-6 (Nikko), Emulgante A6 (Condea)	8,5
Oleato de PEG-7	Algon OL 70 (Auschem SpA)	10,4
Laurato de PEG-6	Kessco [®] PEG300 ML (Stepan)	11,4
Laurato de PEG-7	Lauridac 7 (Condea)	13
Estearato de PEG-6	Kessco [®] PEG300 MS (Stepan)	9,7
Laurato de PEG-8	Mapeg [®] 400 ML (PPG), LIPOPEG 4DL (Lipo Chem.)	13
Oleato de PEG-8	Mapeg [®] 400 MO (PPG), Emulgante A8 (Condea)	12
Estearato de PEG-8	Mapeg [®] 400 MS (PPG), Myrj 45	12
Oleato de PEG-9	Emulgante A9 (Condea)	>10
Estearato de PEG-9	Cremophor S9 (BASF)	>10
Laurato de PEG-10	Nikkol MYL-10 (Nikko), Lauridac 10 (Croda)	13
Oleato de PEG-10	Nikkol MYO-10 (Nikko)	11
Estearato de PEG-10	Nikkol MYS-10 (Nikko), Coster K100 (Condea)	11
Laurato de PEG-12	Kessco [®] PEG 600ML (Stepan)	15
Oleato de PEG-12	Kessco [®] PEG 600MO (Stepan)	14
Ricinoleato de PEG-12	(n.º CAS 9004-97-1)	>10
Estearato de PEG-12	Mapeg [®] 600 MS (PPG), Kessco [®] PEG 600MS (Stepan)	14
Estearato de PEG-15	Nikkol TMGS-15 (Nikko), Koster K15 (Condea)	14
Oleato de PEG-15	Nikkol TMGO-15 (Nikko)	15
Laurato de PEG-20	Kesseo [®] PEG 1000 ML (Stepan)	17
Oleato de PEG-20	Kessco [®] PEG 1000 MO (Stepan)	15
Estearato de PEG-20	Mapeg [®] 1000 MS (PPG), Kessco [®] PEG 1000 MS (Stepan), Myrj 49	16
Estearato de PEG-25	Nikkol MYS-25 (Nikko)	15
Laurato de PEG-32	Kessco [®] PEG 1540 ML (Stepan)	16
Oleato de PEG-32	Kesseo [®] PEG 1540 MO (Stepan)	17
Estearato de PEG-32	Kessco [®] PEG 1540 MS (Stepan)	17
Estearato de PEG-30	Myrj 51	>10
Laurato de PEG-40	Crodet L40 (Croda)	17,9
Oleato de PEG-40	Crodet 040 (Croda)	17,4
Estearato de PEG-40	Myrj 52, Emerest [®] 2715 (Henkel), Nikkol MYS-40 (Nikko)	>10
Estearato de PEG-45	Nikkol MYS-45 (Nikko)	18
Estearato de PEG-50	Myrj 53	>10
Estearato de PEG-55	Nikkol MYS-55 (Nikko)	18
Oleato de PEG-100	Crodet O-100 (Croda)	18,8
Estearato de PEG-100	Myrj 59, Arlacel 165 (ICI)	19
Oleato de PEG-200	Albunol 200 MO (Taiwan Surf.)	>10
Oleato de PEG-400	LACTOMUL (Henkel), Albunol 400 MO (Taiwan Surf.)	>10
Oleato de PEG-600	Albunol 600 MO (Taiwan Surf.)	>10

1.2 Diésteres de ácidos grasos de PEG

5

Los diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol también son adecuados para su utilización como tensioactivos en las composiciones de la presente invención. Entre los tensioactivos de la tabla 2, los tensioactivos hidrófilos

preferidos incluyen dilaurato de PEG-20, dioleato de PEG-20, diestearato de PEG-20, dilaurato de PEG-32 y dioleato de PEG-32. Se muestran diésteres de ácidos grasos de PEG representativos en la tabla 2.

Tabla 2: Tensioactivos de diésteres de ácidos grasos de PEG

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Dilaurato de PEG-4	Mapeg [®] 200 DL (PPG), Kessco [®] PEG 200 DL (Stepan), LIPOPEG 2-DL (Lipo Chem.)	7
Dioleato de PEG-4	Mapeg [®] 200 DO (PPG),	6
Diestearato de PEG-4	Kessco [®] 200 DS (Stepan)	5
Dilaurato PEG-6	Kessco [®] PEG 300 DL (Stepan)	9,8
Dioleato de PEG-6	Kessco [®] PEG 300 DO (Stepan)	7,2
Diestearato de PEG-6	Kessco [®] PEG 300 DS (Stepan)	6,5
Dilaurato de PEG-8	Mapeg [®] 400 DL (PPG), Kessco [®] PEG 400 DL (Stepan), LIPOPEG 4 DL (Lipo Chem.)	11
Dioleato de PEG-8	Mapeg [®] 400 DO (PPG), Kessco [®] PEG 400 DO (Stepan), LIPOPEG 4 DO (Lipo Chem.)	8,8
Diestearato de PEG-8	Mapeg [®] 400 DS (PPG), CDS 400 (Nikkol)	11
Dipalmitato de PEG-10	Polyaldo 2PKFG	>10
Dilaurato de PEG-12	Kessco [®] PEG 600 DL (Stepan)	11,7
Diestearato de PEG-12	Kessco [®] PEG 600 DS (Stepan)	10,7
Dioleato de PEG-12	Mapeg [®] 600 DO (PPG), Kessco [®] 600 DO (Stepan)	10
Dilaurato de PEG-20	Kessco [®] PEG 1000 DL (Stepan)	15
Dioleato de PEG-20	Kessco [®] PEG 1000 DO (Stepan)	13
Diestearato de PEG-20	Kessco [®] PEG 1000 DS (Stepan)	12
Dilaurato de PEG-32	Kessco [®] PEG 1540 DL (Stepan)	16
Dioleato de PEG-32	Kessco [®] PEG 1540 DO (Stepan)	15
Diestearato de PEG-32	Kessco [®] PEG 1540 DS (Stepan)	15
Dioleato de PEG-400	Serie Cithrol 4DO (Croda)	>10
Diestearato de PEG-400	Serie Cithrol 4DS (Croda)	>10

1.3 Mezclas de mono- y diésteres de ácidos grasos de PEG

En general, las mezclas de tensioactivos son útiles en la presente invención, incluyendo mezclas de dos o más productos tensioactivos comerciales. Varios ésteres de ácidos grasos de PEG se comercializan en el mercado como mezclas de mono- y diésteres. Se muestran mezclas de tensioactivos representativas en la tabla 3.

Tabla 3: Mezclas de mono- y diésteres de ácidos grasos de PEG

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Mono, dilaurato de PEG 4-150	mono, dilaurato de PEG 200-6000 Kessco [®] (Stepan)	
Mono, dioleato de PEG 4-150	mono, dioleato de PEG 200-6000 Kessco [®] (Stepan)	
Mono, diestearato de PEG 4-150	mono, diestearato de 200-6000 Kessco [®] (Stepan)	

1.4 Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-glicerol

Se muestran ésteres de ácidos grasos de glicerol-PEG adecuados en la tabla 4. Entre los tensioactivos de la tabla, tensioactivos hidrófilos preferidos son laurato de glicerilo-PEG-20, laurato de glicerilo-PEG-30, laurato de glicerilo-PEG-40, oleato de glicerilo-PEG-20 y oleato de glicerilo-PEG-30.

Tabla 4: Ésteres de ácidos grasos de glicerol y PEG

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Laurato de glicerilo-PEG-20	Tagat [®] L (Goldschmidt)	16
Laurato de glicerilo-PEG-30	Tagat [®] L2 (Goldschmidt)	16
Laurato de glicerilo-PEG-15	Serie Glycerox L (Croda)	15
Laurato de glicerilo-PEG-40	Serie Glycerox L (Croda)	15
Esterato de glicerilo-PEG-20	Capmul [®] EMG (ABITEC), Aldo [®] MS-20 KFG (Lonza)	13
Oleato de glicerilo-PEG-20	Tagat [®] O (Goldschmidt)	>10
Oleato de glicerilo-PEG-30	Tagat [®] 02 (Goldschmidt)	>10

1.5. Productos de transesterificación de alcohol-aceite

Puede prepararse un gran número de tensioactivos de diferentes grados de hidrofobicidad o hidrofiliidad mediante la reacción de alcoholes o polialcoholes con una variedad de aceites naturales y/o hidrogenados. De la manera más común, los aceites utilizados son aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado, o un aceite vegetal comestible tal como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palmiste, aceite de hueso de albaricoque o aceite de almendras. Los alcoholes preferidos incluyen glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol y pentaeritritol. Entre estos tensioactivos transesterificados de alcohol-aceite, los tensioactivos hidrófilos preferidos son aceite de ricino-PEG-35 (Incrocas-35), aceite de ricino hidrogenado-PEG-40 (Cremophor RH 40), trioleato de PEG-25 (TAGAT[®] TO), glicéridos de maíz-PEG-60 (Crovol M70), aceite de almendras-PEG-60 (Crovol A70), aceite de palmiste-PEG-40 (Crovol PK70), aceite de ricino-PEG-50 (Emalex C-50), aceite de ricino hidrogenado-PEG-50 (Emalex HC-50), glicéridos caprílico/cáprico-PEG-8 (Labrasol), y glicéridos caprílico/cáprico-PEG-6 (Softigen 767). Los tensioactivos hidrófobos preferidos en esta clase incluyen aceite de ricino hidrogenado-PEG-5, aceite de ricino hidrogenado-PEG-7, aceite de ricino hidrogenado-PEG-9, aceite de maíz-PEG-6 (Labrafil[®] M 2125 CS), aceite de almendras-PEG-6 (Labrafil[®] M 1966 CS), aceite de hueso de albaricoque-PEG-6 (Labrafil[®] M 1944 CS), aceite de oliva-PEG-6 (Labrafil[®] M 1980 CS), aceite de cacahuete-PEG-6 (Labrafil[®] M 1969 CS), aceite de palmiste hidrogenado-PEG-6 (Labrafil[®] M 2130 BS), aceite de palmiste-PEG-6 (Labrafil[®] M 2130 CS), trioleína-PEG-6 (Labrafil[®] M 2735 CS), aceite de maíz-PEG-8 (Labrafil[®] WL 2609 BS), glicéridos de maíz-PEG-20 (Crovol M40) y glicéridos de almendras-PEG-20 (Crovol A40). Debe apreciarse que estos dos últimos tensioactivos presentan valores de HLB de 10, que generalmente se considera que es el límite aproximado entre tensioactivos hidrófilos e hidrófobos. En el contexto de la presente invención, se considera que estos dos tensioactivos son hidrófobos. Se muestran tensioactivos representativos de esta clase adecuada para su utilización en la presente invención en la tabla 5.

25 Tabla 5: Productos de transesterificación de aceites y alcoholes

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Aceite de ricino-PEG-3	Nikkol CO-3 (Nikko)	3
Aceite de ricino-PEG-5, 9 y 16	Serie ACCONON CA (ABITEC)	6-7
Aceite de ricino-PEG-20	Emalex C-20 (Nihon Emulsion), Nikkol CO-20 TX (Nikko)	11
Aceite de ricino-PEG-23	Emulgante EL23	>10
Aceite de ricino-PEG-30	Emalex C-30 (Nihon Emulsion), Alkamuls [®] EL 620 (Rhone-Poulenc), Incrocas 30 (Croda)	11
Aceite de ricino-PEG-35	Cremophor EL y EL-P (BASF), Emulphor EL, Incrocas-35 (Croda), Emulgin RO 35 (Henkel)	
Aceite de ricino-PEG-38	Emulgante EL 65 (Condea)	
Aceite de ricino-PEG-40	Emalex C-40 (Nihon Emulsion), Alkamuls [®] EL 719 (Rhone-Poulenc)	13
Aceite de ricino-PEG-50	Emalex C-50 (Nihon Emulsion)	14
Aceite de ricino-PEG-56	Eumulgin [®] PRT 56 (Pulcra SA)	>10
Aceite de ricino-PEG-60	Nikkol CO-60TX (Nikko)	14
Aceite de ricino-PEG-100	Thornley	>10
Aceite de ricino-PEG-200	Eumulgin [®] PRT 200 (Pulcra SA)	>10
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-5	Nikkol HCO-5 (Nikko)	6
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-7	Simulso [®] 989 (Seppic), Cremophor WO7 (BASF)	6
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-10	Nikkol HCO-10 (Nikko)	6,5
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-20	Nikkol HCO-20 (Nikko)	11
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-25	Simulso [®] 1292 (Seppic), Cerex ELS 250 (Auschem SpA)	11
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-30	Nikkol HCO-30 (Nikko)	11
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-40	Cremophor RH 40 (BASF), Croduret (Croda), Emulgin HRE 40 (Henkel)	13
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-45	Cerex ELS 450 (Auschem Spa)	14
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-50	Emalex HC-50 (Nihon Emulsion)	14
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-60	Nikkol HCO-60 (Nikko); Cremophor RH 60 (BASF)	15
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-80	Nikkol HCO-80 (Nikko)	15
Aceite de ricino hidrogenado-PEG-100	Nikkol HCO-100 (Nikko)	17
Aceite de maíz-PEG-6	Labrafil [®] M 2125 CS (Gattefosse)	4
Aceite de almendras-PEG-6	Labrafil [®] M 1966 CS (Gattefosse)	4
Aceite de hueso de albaricoque-PEG-6	Labrafil [®] M 1944 CS (Gattefosse)	4
Aceite de oliva-PEG-6	Labrafil [®] M 1980 CS (Gattefosse)	4
Aceite de cacahuete-PEG-6	Labrafil [®] M 1969 CS (Gattefosse)	4
Aceite de palmiste hidrogenado-PEG-6	Labrafil [®] M 2130 BS (Gattefosse)	4
Aceite de palmiste-PEG-6	Labrafil [®] M 2130 CS (Gattefosse)	4
Trioleína-PEG-6	Labrafil [®] M 2735 CS (Gattefosse)	4
Aceite de maíz-PEG-8	Labrafil [®] WL 2609 BS (Gattefosse)	6-7
Glicéridos de maíz-PEG-20	Crovol M40 (Croda)	10

ES 2 379 626 T3

Glicéridos de almendras-PEG-20	Crovol A40 (Croda)	10
Trioleato de PEG-25	TAGAT [®] TO (Goldschmidt)	11
Aceite de palmiste-PEG-40	Crovol PK-70	>10
Glicéridos de maíz-PEG-60	Crovol M70 (Croda)	15
Glicéridos de almendras-PEG-60	Crovol A70 (Croda)	15
Triglicérido caprílico/cáprico-PEG-4	Labrafac [®] Hydro (Gattefosse),	4-5
Glicéridos caprílico/cáprico-PEG-8	Labrasol (Gattefosse), Labrafac CM 10 (Gattefosse)	>10
Glicéridos caprílico/cáprico-PEG-6	SOFTIGEN [®] 767 (Hüls), Glycerox 767 (Croda)	19
Glicérido de lauroil-macrogol-32	GELUCIRE 44/14 (Gattefosse)	14
Glicérido de estearoil-macrogol	GELUCIRE 50/13 (Gattefosse)	13
Mono, di, tri, tetraésteres de aceites vegetales y sorbitol	SorbitoGlyceride (Gattefosse)	<10
Tetraisoestearato de pentaeritritilo	Crodamol PTIS (Croda)	<10
Diestearato de pentaeritritilo	Albunol DS (Taiwan Surf.)	<10
Tetraoleato de pentaeritritilo	Liponate PO-4 (Lipo Chem.)	<10
Tetraestearato de pentaeritritilo	Liponate PS-4 (Lipo Chem.)	<10
Tetracaprilato/tetracaprato de pentaeritritilo	Liponate PE-810 (Lipo Chem.), Crodamol PTC (Croda)	<10
Tetraoctanoato de pentaeritritilo	Nikkol Pentarate 408 (Nikko)	

También se incluyen como aceites en esta categoría de tensioactivos las vitaminas liposolubles, tales como las vitaminas A, D, E, K, etc. Por tanto, los derivados de estas vitaminas, tales como succinato de tocoferilo-PEG-1000 (TPGS, disponible a partir de Eastman), también son tensioactivos adecuados.

5

1.6. Ácidos grasos poliglicerizados

Los ésteres de ácidos grasos de poliglicerol también son tensioactivos adecuados para la presente invención. Entre los ésteres de ácidos grasos de poliglicerilo, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique), dioleato de poliglicerilo-2 (Nikkol DGDO) y trioleato de poliglicerilo-10. Los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen laurato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-L), oleato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-O) y mono, dioleato de poliglicerilo-10 (Caprol[®] PEG 860). Los polirricinoleatos de poliglicerilo (Polymuls) también son tensioactivos hidrófilos e hidrófobos preferidos. Se muestran ejemplos de ésteres de poliglicerilo adecuados en la tabla 6.

10

15

Tabla 6: Ácidos grasos poliglicerizados

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Estearato de poliglicerilo-2	Nikkol DGMS (Nikko)	5-7
Oleato de poliglicerilo-2	Nikkol DGMO (Nikko)	5-7
Isoestearato de poliglicerilo-2	Nikkol DGMIS (Nikko)	5-7
Oleato de poliglicerilo-3	Caprol [®] 3GO (ABITEC), Drewpol 3-1-O (Stepan)	6,5
Oleato de poliglicerilo-4	Nikkol Tetraglyn 1-O (Nikko)	5-7
Estearato de poliglicerilo-4	Nikkol Tetraglyn 1-S (Nikko)	5-6
Oleato de poliglicerilo-6	Drewpol 6-1-O (Stepan), Nikkol Hexaglyn 1-O (Nikko)	9
Laurato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 1-L (Nikko)	15
Oleato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 1-O (Nikko)	14
Estearato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 1-S (Nikko)	12
Ricinoleato de poliglicerilo-6	Nikkol Hexaglyn PR-15 (Nikko)	>8
Linoleato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 1-LN (Nikko)	12
Pentaoleato de poliglicerilo-6	Nikkol Hexaglyn 5-O (Nikko)	<10
Dioleato de poliglicerilo-3	Cremophor GO32 (BASF)	<10
Diestearato de poliglicerilo-3	Cremophor GS32 (BASF)	<10
Pentaoleato de poliglicerilo-4	Nikkol Tetraglyn 5-O (Nikko)	<10
Dioleato de poliglicerilo-6	Caprol [®] 6G20 (ABITEC); Hodag PGO-62 (Calgene), PLUROL OLEIQUE CC 497 (Gattefosse)	8,5
Dioleato de poliglicerilo-2	Nikkol DGDO (Nikko)	7
Trioleato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 3-O (Nikko)	7
Pentaoleato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 5-O (Nikko)	3,5
Septaoleato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 7-O (Nikko)	3
Tetraoleato de poliglicerilo-10	Caprol [®] 10G4O (ABITEC); Hodag PGO-62 (CALGENE), Drewpol 10-4-O (Stepan)	6,2
Decaioestearato de poliglicerilo-10	Nikkol Decaglyn 10-IS (Nikko)	<10
Decaoleato de poliglicerilo-101	Drewpol 10-10-O (Stepan), Caprol 10G100 (ABITEC), Nikkol Decaglyn 10-O	3,5
Mono, dioleato de poliglicerilo-10	Caprol [®] PGE 860 (ABITEC)	11
Polirricinoleato de poliglicerilo	Polymuls (Henkel)	3-20

1.7. Ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol

- 5 Los ésteres de propilenglicol y ácidos grasos son tensioactivos adecuados para su utilización en la presente invención. En esta clase de tensioactivos, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC), ricinoleato de propilenglicol (Propymuls), monooleato de propilenglicol (Myverol P-O6), dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Captex® 200) y dioctanoato de propilenglicol (Captex® 800). Se proporcionan ejemplos de tensioactivos de esta clase en la tabla 7.

10 Tabla 7: Ésteres de ácidos grasos de propilenglicol

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Monocaprilato de propilenglicol	Capryol 90 (Gattefosse), Nikkol Sefsol 218 (Nikko)	<10
Monolaurato de propilenglicol	Lauroglycol 90 (Gattefosse), Lauroglycol FCC (Gattefosse)	<10
Oleato de propilenglicol	Lutrol OP2000 (BASF)	<10
Miristato de propilenglicol	Mirpyl	<10
Monoestearato de propilenglicol	ADM PGME-03 (ADM), LIPO PGMS (Lipo Chem.), Aldo® PGHMS (Lonza)	3-4
Hidroxiestearato de propilenglicol		<10
Ricinoleato de propilenglicol	PROPYMULS (Henkel)	<10
Isoestearato de propilenglicol		<10
Monooleato de propilenglicol	Myverol P-O6 (Eastman)	<10
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Captex® 200 (ABITEC), Miglyol® 840 (Hüls), Neobee® M-20 (Stepan)	>6
Dioctanoato de propilenglicol	Captex® 800 (ABITEC)	>6
Caprilato/caprato de propilenglicol	LABRAFAC PG (Gattefosse)	>6
Dilaurato de propilenglicol		>6
Diestearato de propilenglicol	Kessco® PGDS (Stepan)	>6
Dicaprilato de propilenglicol	Nikkol Sefsol 228 (Nikko)	>6
Dicaprato de propilenglicol	Nikkol PDD (Nikko)	>6

1.8. Mezclas de ésteres de propilenglicol-ésteres de glicerol

- 15 En general, las mezclas de tensioactivos también son adecuadas para su utilización en la presente invención. En particular, las mezclas de ésteres de ácidos grasos de propilenglicol y ésteres de ácidos grasos de glicerol son adecuadas y se encuentran disponibles comercialmente. Una mezcla preferida se compone de los ésteres de ácido oleico de propilenglicol y glicerol (Arlacel 186). Se muestran ejemplos de estos tensioactivos en la tabla 8.

20 Tabla 8: Ésteres de ácidos grasos de glicerol/propilenglicol

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Oleico	ATMOS 300, ARLACEL 186 (ICI)	3-4
Estearico	ATMOS 150	3-4

1.9. Mono y diglicéridos

- 25 Una clase particularmente importante de tensioactivos es la clase de mono y diglicéridos. Estos tensioactivos son generalmente hidrófobos. Los tensioactivos hidrófobos preferidos en esta clase de compuestos incluyen monooleato de glicerilo (Peccol), ricinoleato de glicerilo, laurato de glicerilo, dilaurato de glicerilo (Capmul® GDL), dioleato de glicerilo (Capmul® GDO), mono/dioleato de glicerilo (Capmul® GMO-K), caprilato/caprato de glicerilo (Capmul® MCM), mono/diglicéridos de ácido caprílico (Imwitor® 988), y monoglicéridos mono y diacetilados (Myvacet® 9-45).
30 Se proporcionan ejemplos de estos tensioactivos en la tabla 9.

Tabla 9: Tensioactivos de mono y diglicéridos

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Monopalmitoleína (C16:1)	(Larodan)	<10
Monoelaidina (C18:1)	(Larodan)	<10
Monocaproína (C6)	(Larodan)	<10
Monocaprilina	(Larodan)	<10
Monocaprina	(Larodan)	<10
Monolaurina	(Larodan)	<10
Monomiristato de glicerilo (C14)	Nikkol MGM (Nikko)	3-4
Monooleato de glicerilo (C18:1)	PECEOL (Gattefosse), Hodag GMO-D, Nikkol MGO (Nikko)	3-4
Monooleato de glicerilo	Serie RYLO (Danisco), serie DIMODAN (Danisco), EMULDAN	3-4

	(Danisco), ALDO [®] MO FG (Lonza), Kessco GMO (Stepan), serie MONOMULS [®] (Henkel), TEGIN O, DREWMULSE GMO (Stepan), Atlas G-695 (ICI), GMOrphic 80 (Eastman), ADM DMG-40, 70 y 100 (ADM), Myverol (Eastman)	
Monooleato/linoleato de glicerol	OLICINE (Gattefosse)	3-4
Monolinoleato de glicerol	Maisine (Gattefosse), MYVEROL 18-92, Myverol 18-06 (Eastman)	3-4
Ricinoleato de glicerilo	Softigen [®] 701 (Hüls), HODAG GMR-D (Calgene), ALDO [®] MR (Lonza)	6
Monolaurato de glicerilo	ALDO [®] MLD (Lonza), Hodag GML (Calgene)	6,8
Monopalmitato de glicerol	Emalex GMS-P (Nihon)	4
Monoestearato de glicerol	Capmul [®] GMS (ABITEC), Myvaplex (Eastman), IMWITOR [®] 191 (Hüls), CUTINA GMS, Aldo [®] MS (Lonza), serie Nikkol MGS (Nikko)	5-9
Mono, dioleato de glicerilo	Capmul [®] GMO-K (ABITEC)	<10
Gliceril-palmitico/esteárico	CUTINA MD-A, ESTAGEL-G18	<10
Acetato de glicerilo	Lamegin [®] EE (Grünau GmbH)	<10
Laurato de glicerilo	Imwitor [®] 312 (Hüls), Monomuls [®] 90-45 (Grünau GmbH), Aldo [®] MLD (Lonza)	4
Citrato/lactato/oleato/linoleato de glicerilo	Imwitor [®] 375 (Hüls)	<10
Caprilato de glicerilo	Imwitor [®] 308 (Hüls), Capmul [®] MCMC8 (ABITEC)	5-6
Caprilato/caprato de glicerilo	Capmul [®] MCM (ABITEC)	5-6
Mono, diglicéridos de ácido caprílico	Imwitor [®] 988 (Hüls)	5-6
Glicéridos caprílico/cáprico	Imwitor [®] 742 (Hüls)	<10
Monoglicéridos mono y diacetilados	Myvacet [®] 9-45, Myvacet [®] 9-40, Myvacet [®] 9-08 (Eastman), Lamegin [®] (Grünau)	3,8-4
Monoestearato de glicerilo	Aldo [®] MS, Arlancel 129 (ICI), LIPO GMS (Lipo Chem.), Imwitor [®] 191 (Hüls), Myvaplex (Eastman)	4,4
Ésteres de ácido láctico de mono, diglicéridos	LAMEGIN GLP (Henkel)	<10
Dicaproína (C6)	(Larodan)	<10
Dicaprina (C10)	(Larodan)	<10
Diocanoína (C8)	(Larodan)	<10
Dimiristina (C14)	(Larodan)	<10
Dipalmitina (C16)	(Larodan)	<10
Diestearina	(Larodan)	<10
Dilaurato de glicerilo (C 12)	Capmul [®] GDL (ABITEC)	3-4
Dioleato de glicerilo	Capmul [®] GDO (ABITEC)	3-4
Ésteres de glicerol de ácidos grasos	GELUCIRE 39/01 (Gattefosse), GELUCIRE 43/0 (Gattefosse)	1 6
Dipalmitoleína (C16:1)	(Larodan)	<10
1,2 y 1,3-dioleína (C18:1)	(Larodan)	<10
Dielaidina (C18:1)	(Larodan)	<10
Dilinoleína (C18:2)	(Larodan)	<10

1.10. Esterol y derivados de esterol

- 5 Los esteroides y derivados de esteroides son tensioactivos adecuados para su utilización en la presente invención. Estos tensioactivos pueden ser hidrófilos o hidrófobos. Los derivados preferidos incluyen los derivados de polietilenglicol. Un tensioactivo hidrófobo preferido en esta clase es el colesterol. Un tensioactivo hidrófilo preferido en esta clase es el éter de colesterol-PEG-24 (Solulan C-24). Se muestran ejemplos de tensioactivos de esta clase en la tabla 10.

10

Tabla 10: Tensioactivos de esterol y derivados de esterol

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Colesterol, sitosterol, lanosterol		<10
Éter de colesterol-PEG-24	Solulan C-24 (Amerchol)	>10
Colestanol-PEG-30	Nikkol DHC (Nikko)	>10
Fitosterol	Serie GENEROL (Henkel)	<10
Fitosterol-PEG-25	Nikkol BPSH-25 (Nikko)	>10
Esterol de soja-PEG-5	Nikkol BPS-5 (Nikko)	<10
Esterol de soja-PEG-10	Nikkol BPS-10 (Nikko)	<10
Esterol de soja-PEG-20	Nikkol BPS-20 (Nikko)	<10
Esterol de soja-PEG-30	Nikkol BPS-30 (Nikko)	>10

1.11. Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-sorbitano

Una variedad de ésteres de ácidos grasos de sorbitano-PEG se encuentran disponibles y son adecuados para su utilización como tensioactivos en la presente invención. En general, estos tensioactivos son hidrófilos, aunque pueden utilizarse varios tensioactivos hidrófobos de esta clase. Entre los ésteres de ácidos grasos de sorbitano-PEG, los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen monolaurato de sorbitano-PEG-20 (Tween-20), monopalmitato de sorbitano-PEG-20 (Tween-40), monoestearato de sorbitano-PEG-20 (Tween-60) y monooleato de sorbitano-PEG-20 (Tween-80). Se muestran ejemplos de estos tensioactivos en la tabla 11.

Tabla 11: Ésteres de ácidos grasos de sorbitano-PEG

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Laurato de sorbitano-PEG-10	Liposorb L-10 (Lipo Chem.)	>10
Monolaurato de sorbitano-PEG-20	Tween-20 (Atlas/ICI), Crillet 1 (Croda), DACOL MLS 20 (Condea)	17
Monolaurato de sorbitano-PEG-4	Tween-21 (Atlas/ICI), Crillet 11 (Croda)	13
Monolaurato de sorbitano-PEG-80	Hodag PSML-80 (Calgene); T-Maz 28	>10
Monolaurato de sorbitano-PEG-6	Nikkol GL-1 (Nikko)	16
Monopalmitato de sorbitano-PEG-20	Tween-40 (Atlas/ICI), Crillet 2 (Croda)	16
Monoestearato de sorbitano-PEG-20	Tween-60 (Atlas/ICI), Crillet 3 (Croda)	15
Monoestearato de sorbitano-PEG-4	Tween-61 (Atlas/ICI), Crillet 31 (Croda)	9,6
Monoestearato de sorbitano-PEG-8	DACOL MSS (Condea)	>10
Monoestearato de sorbitano-PEG-6	Nikkol TS 106 (Nikko)	11
Triestearato de sorbitano-PEG-20	Tween-65 (Atlas/ICI), Crillet 35 (Croda)	11
Tetraestearato de sorbitano-PEG-6	Nikkol GS-6 (Nikko)	3
Tetraestearato de sorbitano-PEG-60	Nikkol GS-460 (Nikko)	13
Monooleato de sorbitano-PEG-5	Tween-81 (Atlas/ICI), Crillet 41 (Croda)	10
Monooleato de sorbitano-PEG-6	Nikkol TO-106 (Nikko)	10
Monooleato de sorbitano-PEG-20	Tween-80 (Atlas/ICI), Crillet 4 (Croda)	15
Oleato de sorbitano-PEG-40	Emalex ET 8040 (Nihon Emulsion)	18
Trioleato de sorbitano-PEG-20	Tween-85 (Atlas/ICI), Crillet 45 (Croda)	11
Tetraoleato de sorbitano-PEG-6	Nikkol GO-4 (Nikko)	8,5
Tetraoleato de sorbitano-PEG-30	Nikkol GO-430 (Nikko)	12
Tetraoleato de sorbitano-PEG-40	Nikkol GO-440 (Nikko)	13
Monoisoestearato de sorbitano-PEG-20	Tween-120 (Atlas/ICI), Crillet 6 (Croda)	>10
Hexaoleato de sorbitol-PEG	Atlas G-1086 (ICI)	10
Hexaestearato de sorbitol-PEG-6	Nikkol GS-6 (Nikko)	3

1.12. Alquil éteres de polietilenglicol

Los éteres de polietilenglicol y alquil-alcoholes son tensioactivos adecuados para su utilización en la presente invención. Los éteres hidrófobos preferidos incluyen oleil éter de PEG-3 (Volpo 3) y lauril éter de PEG-4 (Brij 30). Se muestran ejemplos de estos tensioactivos en la tabla 12.

Tabla 12: Alquil éteres de polietilenglicol

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Oleil éter de PEG-2, oleth-2	Brij 92/93 (Atlas/ICI)	4,9
Oleil éter de PEG-3, oleth-3	Volpo 3 (Croda)	<10
Oleil éter de PEG-5, oleth-5	Volpo 5 (Croda)	<10
Oleil éter de PEG-10, oleth-10	Volpo 10 (Croda), Brij 96/97 (Atlas/ICI)	12
Oleil éter de PEG-20, oleth-20	Volpo 20 (Croda), Brij 98/99 (Atlas/ICI)	15
Lauril éter de PEG-4, laureth-4	Brij 30 (Atlas/ICI)	9,7
Lauril éter de PEG-9		>10
Lauril éter de PEG-23, laureth-23	Brij 35 (Atlas/ICI)	17
Cetil éter de PEG-2	Brij 52 (ICI)	5,3
Cetil éter de PEG-10	Brij 56 (ICI)	13
Cetil éter de PEG-20	Brij 58 (ICI)	16
Estearil éter de PEG-2	Brij 72 (ICI)	4,9
Estearil éter de PEG-10	Brij 76 (ICI)	12
Estearil éter de PEG-20	Brij 78 (ICI)	15
Estearil éter de PEG-100	Brij 700 (ICI)	>10

1.13. Ésteres de azúcar

Los ésteres de azúcares son tensioactivos adecuados para su utilización en la presente invención. Los tensioactivos hidrófilos preferidos en esta clase incluyen monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa. Se muestran ejemplos de tensioactivos de este tipo en la tabla 13.

Tabla 13: Tensioactivos de ésteres de azúcar

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Diestearato de sacarosa	SUCRO ESTER 7 (Gattefosse), Crodesta F-10 (Croda)	3
Diestearato/monoestearato de sacarosa	SUCRO ESTER 11 (Gattefosse), Crodesta F-110 (Croda)	12
Dipalmitato de sacarosa		7,4
Monoestearato de sacarosa	Crodesta F-160 (Croda)	15
Monopalmitato de sacarosa	SUCRO ESTER 15 (Gattefosse)	>10
Monolaurato de sacarosa	Monolaurato de sacarosa 1695 (Mitsubishi-Kasei)	15

10 1.14. Alquilfenoles de polietilenglicol

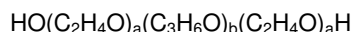
Varios tensioactivos hidrófilos de PEG-alkilfenol se encuentran disponibles, y son adecuados para su utilización en la presente invención. Se muestran ejemplos de estos tensioactivos en la tabla 14.

15 Tabla 14: Tensioactivos de polietilenglicol-alkilfenol

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Nonilfenol de PEG-10-100	Serie Triton X (Rohm & Haas), serie Igepal CA (GAF, EE.UU.), serie AntaroX CA (GAF, RU)	>10
Éter de octilfenol de PEG-15-100	Serie Triton N (Rohm & Haas), serie Igepal CO (GAF, EE.UU.), serie AntaroX CO (GAF, RU)	>10

1.15. Copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno

20 Los copolímeros de bloque de POE-POP son una clase de tensioactivos poliméricos. La estructura única de los tensioactivos, con restos de POE hidrófilos y POP hidrófobos en razones y posiciones bien definidas, proporcionan una amplia variedad de tensioactivos adecuados para su utilización en la presente invención. Estos tensioactivos están disponibles con diversas marcas comerciales, incluyendo la serie Synperonic PE (ICI); la serie Pluronic® (BASF), Emkalyx, Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare y Plurodac. El término genérico para estos polímeros es "poloxámero" (CAS 9003-11-6). Estos polímeros presentan la fórmula:



en la que "a" y "b" indican el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno, respectivamente.

30 Los tensioactivos hidrófilos preferidos de esta clase incluyen los poloxámeros 108, 188, 217, 238, 288, 338 y 407. Los tensioactivos hidrófobos preferidos de esta clase incluyen los poloxámeros 124, 182, 183, 212, 331 y 335.

35 En la tabla 15, se muestran ejemplos de tensioactivos adecuados de esta clase. Dado que los compuestos están ampliamente disponibles, no se enumeran fuentes comerciales en la tabla. Los compuestos se enumeran mediante su nombre genérico, con los valores "a" y "b" correspondientes.

Tabla 15: Copolímeros de bloque de POE-POP

COMPUESTO	Valores de a, b en $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$		HLB
Poloxámero 105	a = 11	b = 16	8
Poloxámero 108	a = 46	b = 16	>10
Poloxámero 122	a = 5	b = 21	3
Poloxámero 123	a = 7	b = 21	7
Poloxámero 124	a = 11	b = 21	>7
Poloxámero 181	a = 3	b = 30	
Poloxámero 182	a = 8	b = 30	2
Poloxámero 183	a = 10	b = 30	
Poloxámero 184	a = 13	b = 30	
Poloxámero 185	a = 19	b = 30	
Poloxámero 188	a = 75	b = 30	29
Poloxámero 212	a = 8	b = 35	
Poloxámero 215	a = 24	b = 35	

Poloxámero 217	a = 52	b = 35	
Poloxámero 231	a = 16	b = 39	
Poloxámero 234	a = 22	b = 39	
Poloxámero 235	a = 27	b = 39	
Poloxámero 237	a = 62	b = 39	24
Poloxámero 238	a = 97	b = 39	
Poloxámero 282	a = 10	b = 47	
Poloxámero 284	a = 21	b = 47	
Poloxámero 288	a = 122	b = 47	>10
Poloxámero 331	a = 7	b = 54	0,5
Poloxámero 333	a = 20	b = 54	
Poloxámero 334	a = 31	b = 54	
Poloxámero 335	a = 38	b = 54	
Poloxámero 338	a = 128	b = 54	
Poloxámero 401	a = 6	b = 67	
Poloxámero 402	a = 13	b = 67	
Poloxámero 403	a = 21	b = 67	
Poloxámero 407	a = 98	b = 67	

1.16. Ésteres de ácidos grasos de sorbitano

Los ésteres de sorbitano de ácidos grasos son tensioactivos adecuados para su utilización en la presente invención. Entre estos ésteres, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen monolaurato de sorbitano (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitano (Span-40), monooleato de sorbitano (Span-80), monoestearato de sorbitano y triestearato de sorbitano. Se muestran ejemplos de estos tensioactivos en la tabla 16.

Tabla 16: Tensioactivos de ésteres de ácidos grasos de sorbitano

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Monolaurato de sorbitano	Span-20 (Atlas/ICI), Crill 1 (Croda), Arlacel 20 (ICI)	8,6
Monopalmitato de sorbitano	Span-40 (Atlas/ICI), Crill 2 (Croda), Nikkol SP-10 (Nikko)	6,7
Monooleato de sorbitano	Span-80 (Atlas/ICI), Crill 4 (Croda), Crill 50 (Croda)	4,3
Monoestearato de sorbitano	Span-60 (Atlas/ICI), Crill 3 (Croda), Nikkol SS-10 (Nikko)	4,7
Trioleato de sorbitano	Span-85 (Atlas/ICI), Crill 45 (Croda), Nikkol SO-30 (Nikko)	4,3
Sesquioleato de sorbitano	Arlacel-C (ICI), Crill 43 (Croda), Nikkol SO-15 (Nikko)	3,7
Triestearato de sorbitano	Span-65 (Atlas/ICI) Crill 35 (Croda), Nikkol SS-30 (Nikko)	2,1
Monoisoestearato de sorbitano	Crill 6 (Croda), Nikkol SI-10 (Nikko)	4,7
Sesquiesterato de sorbitano	Nikkol SS-15 (Nikko)	4,2

1.17. Ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores

Los ésteres de alcoholes inferiores (C₂ a C₄) y ácidos grasos (C₈ a C₁₈) son tensioactivos adecuados para su utilización en la presente invención. Entre estos ésteres, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen oleato de etilo (Crodamol EO), miristato de isopropilo (Crodamol IPM) y palmitato de isopropilo (Crodamol IPP). Se muestran ejemplos de estos tensioactivos en la tabla 17.

Tabla 17: Tensioactivos de ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores

COMPUESTO	PRODUCTO COMERCIAL (Proveedor)	HLB
Oleato de etilo	Crodamol EO (Croda), Nikkol EOO (Nikko)	<10
Miristato de isopropilo	Crodamol IPM (Croda)	<10
Palmitato de isopropilo	Crodamol IPP (Croda)	<10
Linoleato de etilo	Nikkol VF-E (Nikko)	<10
Linoleato de isopropilo	Nikkol VF-IP (Nikko)	<10

1.18. Tensioactivos iónicos

Los tensioactivos iónicos, incluyendo tensioactivos catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos, son tensioactivos hidrófilos adecuados para su utilización en la presente invención. Los tensioactivos aniónicos preferidos incluyen sales de ácidos grasos y sales biliares. Específicamente, los tensioactivos iónicos preferidos incluyen oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, colato de sodio y taurocolato de sodio. Se muestran ejemplos de tensioactivos de este tipo en la tabla 18 a continuación. Por simplicidad, se muestran contraiones típicos en las entradas de la tabla. Sin embargo, un experto en la materia apreciará que puede utilizarse cualquier contraión bioaceptable. Por ejemplo, aunque se muestran los ácidos grasos como sales de sodio, también pueden utilizarse otros contraiones catiónicos, tal como cationes de metales alcalinos o amonio. A

diferencia de los tensioactivos no iónicos típicos, estos tensioactivos iónicos están disponibles generalmente como compuestos puros, en vez de mezclas comerciales (registradas). Debido a que estos compuestos se encuentran fácilmente disponibles a partir de una variedad de proveedores comerciales, tales como Aldrich, Sigma y similares, no se enumeran generalmente fuentes comerciales en la tabla.

5

Tabla 18: Tensioactivos iónicos

COMPUESTO	HLB
SALES DE ÁCIDOS GRASOS	>10
Caproato de sodio	
Caprilato de sodio	
Caprato de sodio	
Laurato de sodio	
Miristato de sodio	
Miristolato de sodio	
Pamitato de sodio	
Palmitoleato de sodio	
Oleato de sodio	18
Ricinoleato de sodio	
Linoleato de sodio	
Linolenato de sodio	
Estearato de sodio	
(Dodecil) laurilsulfato de sodio	40
Tetradecilsulfato de sodio	
Laurilsarcocinato de sodio	
Diocilsulfosuccinato de sodio [docusato de sodio (Cytec)]	
SALES BILIARES	>10
Colato de sodio	
Taurocolato de sodio	
Glicocolato de sodio	
Desoxicolato de sodio	
Taurodesoxicolato de sodio	
Glicodesoxicolato de sodio	
Ursodesoxicolato de sodio	
Quenodesoxicolato de sodio	
Tauroquenodesoxicolato de sodio	
Glicoquenodesoxicolato de sodio	
Colilsarcosinato de sodio	
N-metiltaurocolato de sodio	
FOSFOLÍPIDOS	
Lecitina de huevo/soja [Epikuron™ (Lucas Meyer), Ovothin™ (Lucas Meyer)]	
Lisolecitina de huevo/soja	
Lecitina hidroxilada	
Lisofosfatidilcolina	
Cardiolipina	
Esfingomielina	
Fosfatidilcolina	
Fosfatidiletanolamina	
Ácido fosfatídico	
Fosfatidilglicerol	
Fosfatidilserina	
ÉSTERES DE ÁCIDO FOSFÓRICO	
Fosfato de oleil éter de polioxietileno-10-dietanolamónio	
Productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilatos de alcoholes grasos con ácido o anhídrido fosfórico	
CARBOXILATOS	
Éter-carboxilatos (mediante oxidación del grupo OH terminal de etoxilatos de alcoholes grasos)	
Monoglicéridos succinilados [LAMEGIN ZE (Henkel)]	
Estearilfumarato de sodio	
Hidrogenosuccinato de estearoil-propilenglicol	
Ésteres de ácido tartárico mono/diacetilados de mono y diglicéridos	
Ésteres de ácido cítrico de mono, diglicéridos	
Gliceril-lactoésteres de ácidos grasos (ref. CFR 172.852)	

Lactilatos de acilo: ésteres lactílicos de ácidos grasos estearoil-2-lactilato de calcio/sodio estearoil-lactilato de calcio/sodio	
Sales de alginato	
Alginato de propilenglicol	
SULFATOS Y SULFONATOS	
Alquilsulfatos etoxilados	
Alquilbencenosulfonas	
α -olefinasulfonatos	
Isetionatos de acilo	
Tauratos de acilo	
Éter sulfonatos de alquil-glicerilo	
Octilsulfosuccinato de disodio	
Undecilenamideo-MEA-sulfosuccinato de sodio	
TENSIOACTIVOS CATIONICOS	>10
Bromuro de hexadeciltrimamonio	
Bromuro de deciltrimetilamonio	
Bromuro de cetiltrimetilamonio	
Cloruro de dodecilamonio	
Sales de alquilbencildimetilamonio	
Sales de diisobutil-fenoxietoxidimetil-bencilamonio	
Betaínas (trialquilglicina): laurilbetaína (N-lauril,N,N-dimetilglicina)	
Aminas etoxiladas: amina de coco de polioxietileno-15	

1.19. Concentraciones de tensioactivos

- 5 Los tensioactivos hidrófilo e hidrófobo están presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención en cantidades tales que tras la dilución con una disolución acuosa, el vehículo forma una dispersión acuosa, transparente de los tensioactivos hidrófilo e hidrófobo, que contiene el agente terapéutico hidrófobo. Las cantidades relativas de los tensioactivos hidrófilo e hidrófobo se determinan fácilmente observando las propiedades de la dispersión resultante; es decir, cuando las cantidades relativas de los tensioactivos hidrófobo e hidrófilo están dentro de un intervalo adecuado, la dispersión acuosa resultante es ópticamente transparente. Cuando la cantidad relativa de tensioactivo hidrófobo es demasiado grande, la dispersión resultante es visiblemente "turbia", asemejándose a una emulsión o un sistema multifásico convencional. Aunque una disolución visiblemente turbia puede ser potencialmente útil, un sistema de este tipo se vería afectado de muchas de las mismas desventajas que las formulaciones convencionales de la técnica anterior, tal como se describió anteriormente.
- 10
- 15 Un procedimiento conveniente de determinación de las concentraciones relativas apropiadas para cualquier par tensioactivo hidrófilo-tensioactivo hidrófobo es tal como sigue. Se proporciona una cantidad de trabajo conveniente de un tensioactivo hidrófilo, y se añade una cantidad conocida de un tensioactivo hidrófobo. Se agitan los tensioactivos para formar una mezcla homogénea, con la ayuda de calentamiento suave si se desea. Se diluye la mezcla resultante con agua purificada para preparar una dispersión acuosa. Puede elegirse cualquier cantidad de dilución, pero las diluciones convenientes son las comprendidas en el intervalo esperado *in vivo*, aproximadamente una dilución de 10 a 250 veces. Entonces, se evalúa la dispersión acuosa cualitativamente para determinar su transparencia óptica. El procedimiento puede repetirse con variaciones incrementales en la cantidad relativa de tensioactivo hidrófobo añadido, para determinar la cantidad relativa máxima de tensioactivo hidrófobo que puede estar presente para un par de tensioactivos dado.
- 20
- 25 Alternativamente, puede medirse la transparencia óptica de la dispersión acuosa utilizando técnicas cuantitativas convencionales para la evaluación de la turbidez. Un procedimiento conveniente para medir la turbidez es medir la cantidad de luz de una longitud de onda dada transmitida por la disolución, utilizando, por ejemplo, un espectrofotómetro UV-visible. Utilizando esta medida, la transparencia óptica corresponde a una alta transmitancia, puesto que disoluciones más turbias se dispersarán más desde la radiación incidente, dando como resultado mediciones de transmitancia menores. Si se utiliza este procedimiento, debe tenerse cuidado para garantizar que la mezcla de tensioactivos no absorbe por sí misma luz de la longitud de onda elegida, ya que cualquier absorbancia real reduce necesariamente la cantidad de luz transmitida y aumenta falsamente el valor de turbidez cuantitativo. En ausencia de cromóforos a la longitud de onda elegida, las dispersiones adecuadas a una dilución de 10X deben presentar una absorbancia aparente menor que aproximadamente 0,3, preferentemente menor que aproximadamente 0,2, y más preferentemente menor que aproximadamente 0,1. A una dilución de 100X, las dispersiones adecuadas deben presentar una absorbancia aparente menor que aproximadamente 0,1, preferentemente menor que aproximadamente 0,05, y más preferentemente menor que aproximadamente 0,01.
- 30
- 35
- 40 Un tercer procedimiento de determinación de la transparencia óptica y la difusividad de vehículo a través de la capa límite acuosa es medir cuantitativamente el tamaño de las partículas de las que se compone la dispersión. Estas mediciones pueden realizarse con analizadores de tamaño de partícula disponibles comercialmente, tales como, por ejemplo, un analizador de tamaño de partícula Nicomp disponible de Particle Size Systems, Inc., de Santa Bárbara,

CA. Utilizando esta medida, las dispersiones acuosas transparentes según la presente invención presentan tamaños de partícula promedio mucho menores que la longitud de onda de la luz visible, mientras que las dispersiones que contienen cantidades relativas del tensioactivo hidrófobo presentan distribuciones de tamaño de partícula más complejas, con tamaños de partícula promedio mucho mayores. Es deseable que el tamaño de partícula promedio sea menor que aproximadamente 100 nm, preferentemente menor que aproximadamente 50 nm, más preferentemente menor que aproximadamente 30 nm, y todavía más preferentemente menor que aproximadamente 20 nm. También se prefiere que la distribución de tamaño de partícula sea monomodal. Tal como se muestra en más detalle en los ejemplos de la presente memoria, las dispersiones que presentan una cantidad relativa indeseablemente grande de tensioactivo hidrófobo normalmente muestran distribuciones de tamaño de partícula bimodales, presentando las distribuciones de este tipo un componente de tamaño de partícula pequeño, normalmente menor que aproximadamente 30 nm, y un componente de tamaño de partícula grande, normalmente del orden de 100 nm o más. Debe enfatizarse que estos tamaños de partícula son apropiados para las partículas de vehículo en disolución acuosa, en ausencia de un agente terapéutico hidrófobo. Se espera que la presencia del agente terapéutico hidrófobo pueda dar como resultado un aumento en el tamaño de partícula promedio.

Pueden utilizarse otros procedimientos de determinación de la transparencia óptica según se desee. Los expertos en la materia conocen bien procedimientos de este tipo.

Debe enfatizarse que cualquiera o todos los procedimientos disponibles pueden utilizarse para garantizar que las dispersiones acuosas resultantes presentan la transparencia óptica requerida. Por conveniencia, sin embargo, los presentes inventores prefieren utilizar el procedimiento cualitativo sencillo, es decir, simple observación visible. Sin embargo, con el fin de ilustrar más completamente la práctica de la presente invención, se utilizan las tres mediciones anteriores para evaluar la transparencia de la dispersión en los ejemplos de la presente memoria.

Aunque debe entenderse que cualquier dispersión acuosa que presenta las propiedades descritas anteriormente está dentro del alcance de la presente invención independientemente de las cantidades relativas específicas de los tensioactivos hidrófobo e hidrófilo, se espera que la cantidad de tensioactivo hidrófobo sea generalmente menor que aproximadamente el 200% en peso, basada en la cantidad de tensioactivo hidrófilo, y más específicamente, en el intervalo de aproximadamente el 1% al 200%. Además, basándose en las observaciones notificadas en los ejemplos de la presente memoria descriptiva, se espera que la cantidad de tensioactivo hidrófobo sea generalmente menor que aproximadamente el 100%, y más específicamente en el intervalo de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100% en peso, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100% en peso, basándose en la cantidad de tensioactivo hidrófilo. Para algunas combinaciones de tensioactivos particulares, resultan disoluciones turbias cuando la cantidad de tensioactivo hidrófobo es mayor que el 60% en peso, basada en la cantidad de tensioactivo hidrófilo. Un intervalo preferido para estos tensioactivos es de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 60%, preferentemente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 60%, y más preferentemente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%. La adición de los excipientes opcionales tal como se describe a continuación puede aumentar adicionalmente la cantidad relativa máxima de tensioactivo hidrófobo que puede utilizarse.

Otras consideraciones bien conocidas por los expertos en la materia informarán adicionalmente sobre la elección de las proporciones específicas de tensioactivos hidrófobo e hidrófilo. Estas consideraciones incluyen el grado de biaceptabilidad de los tensioactivos, y la dosificación deseada de agente terapéutico hidrófobo que va a proporcionarse. En algunos casos, la cantidad de tensioactivo hidrófobo utilizado realmente en una composición farmacéutica según la presente invención será menor que el máximo que puede utilizarse, y debe resultar evidente que las composiciones de este tipo también están dentro del alcance de la presente invención.

2. Agentes terapéuticos hidrófobos

Los agente terapéuticos hidrófobos adecuados para su utilización en las composiciones farmacéuticas de la presente invención no están particularmente limitados, ya que el vehículo sorprendentemente puede solubilizar y suministrar una amplia variedad de agentes terapéuticos hidrófobos. Los agente terapéuticos hidrófobos son compuestos con poca o ninguna solubilidad en agua. Las solubilidades en agua intrínsecas (es decir, solubilidad en agua de la forma no ionizada) para los agentes terapéuticos hidrófobos que pueden utilizarse en la presente invención son menores que aproximadamente el 1% en peso, y normalmente menores que aproximadamente el 0,1% o el 0,01% en peso. Agentes terapéuticos de este tipo pueden ser cualquier agente que presente valor terapéutico u otro valor cuando se administra a un animal, particularmente a un mamífero, tal como fármacos, nutrientes y cosméticos (productos cosmeceúticos). Debe apreciarse que aunque la invención se describe haciendo referencia particular a su valor en forma de dispersiones acuosas, la invención no está limitada de ese modo. Por tanto, todavía se considera que los fármacos, nutrientes o productos cosméticos hidrófobos que derivan su valor terapéutico u otro valor de, por ejemplo, la administración tópica o transdérmica, son adecuados para su utilización en la presente invención.

Los ejemplos no limitativos específicos de agentes terapéuticos hidrófobos que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos representativos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, ésteres, éteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables:

- 5 agentes analgésicos y antiinflamatorios, tales como aloxiprina, auranofina, azapropazona, benorilato, capsaicina, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, leflunomida, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, rofecoxib, sulindaco, tetrahidrocannabinol, tramadol y trometamina;
- 10 agentes antihelmínticos, tales como albendazol, hidroxinaftoato de befenio, cambendazol, diclorofeno, ivermectina, mebendazol, oxamniquina, oxfendazol, embonato de oxantel, praziquantel, embonato de pirantel y tiabendazol;
- agentes antiarrítmicos, tales como amiodarona HCl, disopiramida, acetato de flecainida y sulfato de quinidina;
- agentes antiasmáticos, tales como zileutón, zafirlukast, sulfato de terbutalina, montelukast y albuterol;
- 15 agentes antibacterianos, tales como alatrofloxacino, azitromicina, baclofeno, penicilina benzatina, cinoxacino, ciprofloxacino HCl, claritomicina, clofazimina, cloxacilina, demeclociclina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, furazolidona, grepafloxacino, imipenem, levofloxacino, lorefloxacino, moxifloxacino HCl, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, norfloxacino, ofloxacino, rifampicina, rifabutina, rifapentina, esparfloxacino, espiramicina, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, trimetoprim, trovafloxacino y vancomicina;
- 20 agentes antivirales, tales como abacavir, amprenavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir y estavudina;
- 25 agentes anticoagulantes, tales como cilostazol, clopidogrel, dicumarol, dipiridamol, acenocumarol, oprelvecina, fenindiona, ticlopidina y tirofiban;
- agentes antidepresivos, tales como amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, fluoxetina HCl, maprotilina HCl, mianserina HCl, nortriptilina HCl, paroxetina HCl, sertralina HCl, trazodona HCl, maleato de trimipramina y venlafaxina HCl;
- 30 agentes antidiabéticos, tales como acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida, miglitol, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida y troglitazona;
- 35 agentes antiépilépticos, tales como beclamida, carbamazepina, clonazepam, etotoína, felbamato, fosfenitoína sódica, lamotrigina, metoína, metsuximida, metilfenobarbital, oxcarbazepina, parametadona, fenacemida, fenobarbital, fenitoína, fensuximida, primidona, sultiamo, tiagabina HCl, topiramato, ácido valproico y vigabatrina;
- 40 agentes antifúngicos, tales como anfotericina, butenafina HCl, nitrato de butoconazol, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamicina, nistatina, nitrato de sulconazol, oxiconazol, terbinafina HCl, terconazol, tioconazol y ácido undecenoico;
- agentes contra la gota, tales como alopurinol, probenecid y sulfpirazona;
- 45 agentes antihipertensores, tales como amlodipino, benidipino, benezepril, candesartán, captopril, darodipino, dilitazem HCl, diazóxido, doxazosina HCl, enalapril, eposartán, mesilato de losartán, felodipino, fenoldopam, fosenopril, acetato de guanabenz, irbesartán, isradipino, lisinopril, minoxidil, nicardipino HCl, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, fenoxibenzamina HCl, prazosina HCl, quinapril, reserpina, terazosina HCl, telmisartán y valsartán;
- 50 antipalúdicos, tales como amodiaquina, cloroquina, clorproguanil HCl, halofantrina HCl, mefloquina HCl, proguanil HCl, pirimetamina y sulfato de quinina;
- agentes antimigrañosos, tales como mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, frovatriptán, maleato de metisergida, naratriptán HCl, maleato de pizotifeno, benzoato de rizatriptán, succinato de sumatriptán y zolmitriptán;
- 55 y agentes antimuscarínicos, tales como atropina, benzhexol HCl, biperideno, etopropazina HCl, hiosciamina, bromuro de mepenzolato, oxifenciclimina HCl y tropicamida;
- 60 agentes antineoplásicos e inmunosupresores, tales como aminoglutetimida, amsacrina, azatioprina, bicalutamida, bisantreno, busulfano, camptotecina, capecitabina, clorambucilo, ciclosporina, dacarbazina, elipticina, estramustina, etopósido, irinotecán, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, micofenolato de mofetilo, nilutamida, paclitaxel, procarbazina HCl, sirolimús, tacrolimús, citrato de tamoxifeno, tenipósido, testolactona, topotecán HCl, y citrato de toremifeno;
- 65 agente antiprotozoarios, tales como atovacuona, benznidazol, clioquinol, decoquinato, diyodohidroxiquinolina, furoato de diloxanida, dinitolmida, furazolidona, metronidazol, nimorazol, nitrofurazona, ornidazol y tinidazol;

agentes antitiroideos, tales como carbimazol, paracalcitol y propiltiouracilo;

antitusígenos, tales como benzonatato;

5 ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, tales como alprazolam, amilobarbital, barbital, bentazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbital, carbromal, clordiazepóxido, clormetiazol, clorpromazina, clorplotixeno, clonazepam, clobazam, clotiazepam, clozapina, diazepam, droperidol, etinamato, flunazona, flunitrazepam, fluopromazina, decanoato de flufentixol, decanoato de flufenazina, flurazepam, gabapentina, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamato, mesoridazina, metacualona, metilfenidato, midazolam, molindona, nitrazepam, olanzapina, oxazepam, pentobarbital, perfenazina, pimozida, proclorperazina, pseudoefedrina, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, temazepam, tiordazina, triazolam, zolpidem y zopiclona;

10 β-bloqueantes, tales como acebutolol, alprenolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol y propranolol;

15 agentes inotrópicos cardiacos, tales como amrinona, digitoxina, digoxina, enoximona, lanatósido C y medigoxina;

corticosteroides, tales como beclometasona, betametasona, budesonida, acetato de cortisona, desoximetasona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, fluocortolona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;

20 diuréticos, tales como acetazolamida, amilorida, bendroflumetiazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico, frusemida, metolazona, espironolactona y triamtereno;

25 agentes antiparkinsonianos, tales como mesilato de bromocriptina, maleato de lisurida, pramipexol, ropinirol HCl y tolcapone;

30 agentes gastrointestinales, tales como bisacodilo, cimetidina, cisaprida, difenoxilato HCl, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, mesalazina, nizatidina, omeprazol, ondansetrón HCl, rabeprazol sódico, ranitidina HCl y sulfasalazina;

35 antagonistas de los receptores de histamina H₁ y H₂, tales como acrivastina, astemizol, clorfeniramina, cinarizina, cetirizina, fumarato de clemastina, ciclizina, ciproheptadina HCl, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, fexofenadina, flunarizina HCl, loratadina, meclizina HCl, oxatomida y terfenadina;

queratolíticos, tales como acetretina, calciprotieno, calcifediol, calcitriol, colecalciferol, ergocalciferol, etretinato, retinoides, Targretin y tazaroteno;

40 agente de regulación de lípidos, tales como atorvastatina, bezafibrato, cerivastatina, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozilo, pravastatina, probucol y simvastatina;

relajantes musculares, tales como dantroleno sódico y tizanidina HCl;

45 nitratos y otros agentes antianginosos, tales como nitrato de amilo, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida y tetranitrato de pentaeritritol;

agentes nutricionales, tales como calcitriol, carotenos, dihidrotaquisterol, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, fitonadiol, vitamina A, vitamina B₂, vitamina D, vitamina E y vitamina K;

50 analgésicos opioides, tales como codeína, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, fentanilo, meptazinol, metadona, morfina, nalbufina y pentazocina;

55 hormonas sexuales, tales como citrato de clomifeno, acetato de cortisona, danazol, deshidroepiandrosterona, etinilestradiol, finasterida, fludrocortisona, fluoximesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, mestranol, metiltestosterona, noretisterona, norgestrel, estradiol, estrógenos conjugados, progesterona, rimexolona, estanozolol, estilbestrol, testosterona y tibolona;

estimulantes, tales como anfetamina, dexanfetamina, dexfenfluramina, fenfluramina y mazindol;

60 y otros, tales como becaplermina, donepezilo HCl, L-tiroxina, metoxsaleno, verteporfina, fisostigmina, piridostigmina, raloxifeno HCl, sibutramina HCl, citrato de sildenafilo, tacrina, tamsulosina HCl y tolterodina.

65 Los agentes terapéuticos hidrófobos preferidos incluyen citrato de sildenafilo, amlodipino, tramadol, celecoxib, rofecoxib, oxaprozina, nabumetona, ibuprofeno, terbenafina, itraconazol, zileutón, zafirlukast, cisaprida, fenofibrato, tizanidina, nizatidina, fexofenadina, loratadina, famotidina, paracalcitol, atovacuona, nabumetona, tetrahidrocannabinol, acetato de megestrol, repaglinida, progesterona, rimexolona, ciclosporina, tacrolimús,

sirolimús, tenipósido, paclitaxel, pseudoefedrina, troglitazona, rosiglitazona, finasterida, vitamina A, vitamina D, vitamina E, y sales farmacéuticamente aceptables, isómeros y derivados de los mismos. Los agentes terapéuticos hidrófobos particularmente preferidos son progesterona y ciclosporina.

5 Debe apreciarse que esta lista de agentes terapéuticos hidrófobos y sus clases terapéuticas es únicamente ilustrativa. En efecto, una característica particular, y una ventaja sorprendente, de las composiciones de la presente invención es la capacidad de las presentes composiciones para solubilizar y suministrar una amplia gama de agentes terapéuticos hidrófobos, independientemente de la clase funcional. Por supuesto, las mezclas de agentes terapéuticos hidrófobos también pueden utilizarse cuando se desee.

10

3. Solubilizantes

Si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir opcionalmente compuestos adicionales para potenciar la solubilidad del agente terapéutico hidrófobo en el sistema de vehículo. Los ejemplos de tales compuestos, denominados "solubilizantes", incluyen:

15

alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, Transcutol, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropil-metilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina;

20

éteres de polietilenglicoles que presentan un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tal como éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfurílico (glicofulol, disponible comercialmente de BASF con el nombre comercial Tetraglycol) o metoxi-PEG (Union Carbide);

25

amidas, tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxiálquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona;

ésteres, tales como propionato de etilo, citrato de trietilo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de la misma, δ -valerolactona e isómeros de la misma, β -butirolactona e isómeros de la misma;

30

y otros solubilizantes conocidos en la técnica, tales como dimetilacetamida, dimetilisorbida (Arlasolve DMI (ICI)), N-metil-pirrolidonas (Pharmasolve (ISP)), monoctanoína, monoetil éter de dietilenglicol (disponible de Gattefosse con el nombre comercial Transcutol), y agua.

35

Las mezclas de solubilizantes también están dentro del alcance de la invención. Excepto cuando se indica, estos compuestos se encuentran fácilmente disponibles a partir de fuentes comerciales convencionales.

40

Los solubilizantes preferidos incluyen triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-600, glicofulol, Transcutol, propilenglicol y dimetilisorbida. Los solubilizantes particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofulol y propilenglicol.

45

La cantidad de solubilizante que puede incluirse en las composiciones de la presente invención no está particularmente limitada. Naturalmente, cuando se administran composiciones de este tipo en última instancia a un paciente, la cantidad de un solubilizante dado está limitada a una cantidad bioaceptable, que es determinada fácilmente por un experto en la materia. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes bastante en exceso con respecto a las cantidades bioaceptables con el fin de maximizar la concentración del agente terapéutico hidrófobo, eliminándose el solubilizante en exceso antes de proporcionar la composición a un paciente utilizando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. Por tanto, si está presente, el solubilizante puede estar en una concentración del 50%, 100%, 200%, o hasta aproximadamente el 400% en peso, basada en la cantidad de tensioactivo. Si se desea, también pueden utilizarse cantidades muy pequeñas de solubilizantes, tales como del 25%, 10%, 5%, 1% o incluso menos. Normalmente, el solubilizante estará presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 100%, más normalmente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% en peso.

50

55

4. Otros aditivos

60

Pueden incluirse otros aditivos utilizados convencionalmente en composiciones farmacéuticas, y estos aditivos se conocen bien en la técnica. Los aditivos de este tipo incluyen antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, moduladores de la viscosidad, reguladores de la tonicidad, aromatizantes, colorantes, odorizantes, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes y mezclas de los mismos. Las cantidades de tales aditivos las puede determinar fácilmente un experto en la materia, según las propiedades particulares deseadas.

65

5. Formas farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en forma de un preconcentrado en disolución; es decir, una composición tal como se describió anteriormente, y se pretende que se dispersen con agua, o bien antes de la administración, en forma de una bebida, o bien se dispersen *in vivo*. Alternativamente, las composiciones pueden proporcionarse en forma de un preconcentrado diluido (es decir, una dispersión acuosa), una dispersión semisólida o una dispersión sólida. Si se desea, las composiciones pueden encapsularse en una cápsula de gelatina dura o blanda, una cápsula de almidón o una cápsula con recubrimiento entérico. El término "cápsula con recubrimiento entérico" tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva significa una cápsula recubierta con un recubrimiento resistente al ácido; es decir, un recubrimiento entérico resistente al ácido. Aunque los solubilizantes se utilizan normalmente para potenciar la solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo, también pueden hacer que las composiciones sean más adecuadas para su encapsulación en cápsulas de gelatina dura o blanda. Por tanto, se prefiere la utilización de un solubilizante tal como los descritos anteriormente en formas farmacéuticas de cápsula de las composiciones farmacéuticas. Si están presentes, estos solubilizantes deben añadirse en cantidades suficientes para conferir a las composiciones las propiedades de encapsulación o de potenciación de la solubilidad deseadas.

Aunque se prefieren actualmente formulaciones específicamente adecuadas para la administración oral, las composiciones de la presente invención también pueden formularse para la administración tópica, transdérmica, ocular, pulmonar, vaginal, rectal, transmucosa o parenteral, en forma de una crema, loción, pomada, supositorio, gel o similares sin triglicéridos. Si se desea una formulación de este tipo, pueden incluirse otros aditivos, tal como se conocen bien en la técnica, para conferir la consistencia y otras propiedades deseadas a la formulación. Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como una pulverización o un aerosol. En particular, las composiciones pueden formularse como una disolución pulverizable, y una formulación de este tipo es particularmente útil para pulverización para recubrir un vehículo multiparticulado, tal como una perla. Se conocen bien en la técnica vehículos multiparticulados de este tipo.

6. Preparación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. De hecho, el procedimiento de preparación específico dependerá de la forma farmacéutica en última instancia. Para las formas farmacéuticas sustancialmente sin agua, es decir, cuando la composición se proporciona en forma preconcentrada para su posterior dispersión en un sistema acuoso, la composición se prepara mezclando simplemente los componentes para formar un preconcentrado. Se puede ayudar al proceso de mezclado calentando suavemente, si se desea. Para las composiciones en forma de una dispersión acuosa, se prepara la forma de preconcentrado, luego se añade la cantidad apropiada de agua purificada. Con un mezclado suave, se forma una dispersión acuosa transparente. Si se incluye cualquier aditivo soluble en agua, puede añadirse, en primer lugar como parte del preconcentrado, o añadirse más tarde a la dispersión acuosa transparente, según se desee.

En otra forma de realización, la presente invención incluye una dispersión multifásica. En esta forma de realización, una composición farmacéutica incluye un vehículo que forma una dispersión acuosa transparente tras mezclarse con una disolución acuosa, y una cantidad adicional de agente terapéutico hidrófobo no solubilizado. Por tanto, el término "multifásica" tal como se utiliza en la presente memoria para describir estas composiciones de la presente invención significa una composición que cuando se mezcla con una disolución acuosa forma una fase acuosa transparente y una fase de dispersión particulada. El vehículo es tal como se describió anteriormente, y puede incluir cualquiera de los tensioactivos, agentes terapéuticos hidrófobos, solubilizantes y aditivos descritos anteriormente. En la composición se incluye una cantidad adicional de agente terapéutico hidrófobo. Esta cantidad adicional no se solubiliza por el vehículo, y tras mezclarse con un sistema acuoso está presente como una fase de dispersión separada. La cantidad adicional es opcionalmente una forma molida, micronizada o precipitada. Por tanto, tras la dilución, la composición contienen dos fases: una dispersión acuosa transparente de los tensioactivos hidrófilo e hidrófobo que contiene una primera cantidad solubilizada del agente terapéutico hidrófobo, y una segunda cantidad no solubilizada del agente terapéutico hidrófobo disperso en la misma. Debe enfatizarse que la dispersión multifásica resultante no presentará la transparencia óptica de una dispersión en la que el agente terapéutico hidrófobo está completamente solubilizado, sino que parecerá que es turbia, debido a la presencia de la fase no solubilizada. Una formulación de este tipo, puede ser útil, por ejemplo, cuando la dosificación deseada de un agente terapéutico hidrófobo supera lo que puede solubilizarse en el vehículo de la presente invención. La formulación también puede contener aditivos, tal como se describió anteriormente.

Un experto en la materia apreciará que un agente terapéutico hidrófobo puede presentar una mayor solubilidad en el vehículo de preconcentrado que en la dispersión acuosa, de modo que pueden formarse disoluciones sobresaturadas, metaestables que presentan transparencia óptica aparente pero que contienen un agente terapéutico hidrófobo en una cantidad superior a su solubilidad en la dispersión acuosa. Tales disoluciones sobresaturadas, ya se caractericen como dispersiones acuosas transparentes (tal como se forman inicialmente) o como disoluciones multifásicas (tal como se esperaría si se rompe el estado metaestable), también están dentro del alcance de la presente invención.

La formulación multifásica puede prepararse mediante los procedimientos descritos anteriormente. Se prepara un preconcentrado mezclando simplemente los componentes, con la ayuda de calentamiento suave, si se desea. Es conveniente considerar el agente terapéutico hidrófobo como dividido en dos partes, una primera parte solubilizable que se solubilizará por el vehículo y está contenida dentro de la dispersión acuosa transparente tras la dilución, y una segunda parte no solubilizable que permanecerá sin solubilizar. Cuando la forma farmacéutica final no es acuosa, las partes primera y segunda del agente terapéutico hidrófobo están incluidas ambas en la mezcla de preconcentrado. Cuando la forma farmacéutica final es acuosa, la composición puede prepararse de la misma manera, y tras la dilución en un sistema acuoso, la composición formará las dos fases tal como se describió anteriormente, con la segunda parte no solubilizable del agente terapéutico hidrófobo dispersa o suspendida en el sistema acuoso, y la primera parte que solubilizable del agente terapéutico hidrófobo solubilizada en el vehículo de tensioactivos mixtos. Alternativamente, cuando la forma farmacéutica final es acuosa, el preconcentrado puede prepararse incluyendo sólo la primera parte solubilizable del agente terapéutico hidrófobo. Este preconcentrado puede diluirse entonces con un sistema acuoso para formar una dispersión acuosa transparente, a la que se añade entonces la segunda parte no solubilizable del agente terapéutico hidrófobo para formar una composición acuosa multifásica.

La cantidad de agente terapéutico hidrófobo incluido en las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede ser cualquier cantidad deseada por el formulador, hasta la cantidad máxima que puede solubilizarse o suspenderse en un sistema de vehículo dado. En general, la cantidad de agente terapéutico hidrófobo será de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 60% en peso, basada en el peso total de la composición farmacéutica. En otro aspecto de la invención, descrito a continuación, puede añadirse agente terapéutico hidrófobo en exceso, en una dispersión multifásica.

B. Procedimientos de administración mejorada

En otro aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos de mejora de la administración de agentes terapéuticos hidrófobos en un animal administrando al animal una forma farmacéutica de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. Preferentemente el animal es un mamífero, y más preferentemente, un ser humano. Se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas de la presente invención cuando se administran a un animal permiten que el agente terapéutico hidrófobo contenido en las mismas se absorba más rápidamente que en las composiciones farmacéuticas convencionales. Por tanto, en este aspecto la invención se refiere a un procedimiento para aumentar la velocidad y/o el grado de bioabsorción de un agente terapéutico hidrófobo administrando el agente terapéutico hidrófobo a un animal en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

C. Características de las composiciones farmacéuticas

Las dispersiones formadas tras la dilución de las composiciones farmacéuticas de la presente invención presentan las siguientes características:

Formación rápida: tras la dilución con una disolución acuosa, el vehículo forma una dispersión transparente muy rápidamente; es decir, la dispersión transparente parece formarse instantáneamente.

Transparencia óptica: las dispersiones son ópticamente transparentes esencialmente a simple vista, y no muestran signos de heterogeneidad fácilmente observables, tales como turbidez u opacidad. De manera más cuantitativa, las dispersiones de las composiciones farmacéuticas de la presente invención muestran una distribución monomodal de tamaños de partícula muy pequeños, normalmente de 20 nm o menos de diámetro promedio; absorbancias menores que aproximadamente 0,3, normalmente menores que aproximadamente 0,1, a dilución 10X; y absorbancias menores que aproximadamente 0,1, normalmente menores que aproximadamente 0,01, a dilución 100X, tal como se describe más completamente en los ejemplos de la presente memoria. En la realización multifásica de las composiciones descritas en la presente memoria, debe apreciarse que la transparencia óptica de la fase de dispersión de vehículo acuosa se ocultará por el agente terapéutico hidrófobo no solubilizado particulado disperso.

Robustez con respecto a la dilución: las dispersiones son sorprendentemente estables con respecto a la dilución en disolución acuosa, incluyendo disoluciones acuosas que simulan líquidos fisiológicos tales como jugo gástrico simulado (JGS) sin enzimas y jugo intestinal simulado (JIS) sin enzimas. El agente terapéutico hidrófobo permanece solubilizado durante por lo menos el periodo de tiempo relevante para la absorción.

Sin triglicéridos: es una característica particular de la presente invención que las composiciones farmacéuticas sean sustancialmente sin triglicéridos. El término "triglicérido" tal como se utiliza en la presente memoria significa triésteres de glicerol de ácidos grasos C₆ a aproximadamente C₂₅. A diferencia de las composiciones convencionales tales como disoluciones, emulsiones y micoemulsiones basadas en aceite, que se basan en el poder de solubilización de los triglicéridos, las presentes composiciones solubilizan sorprendentemente agentes terapéuticos hidrófobos utilizando combinaciones de tensioactivos sustancialmente sin triglicéridos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “sustancialmente sin triglicéridos” significa que contienen triglicéridos, si acaso, sólo como componentes minoritarios o impurezas en las mezclas de tensioactivos. Se conoce bien en la técnica que los tensioactivos disponibles comercialmente con frecuencia son mezclas de compuestos. Por ejemplo, un tensioactivo preferido es Capmul® GMO-K, una combinación ampliamente utilizada de mono y dioleatos de glicerilo. Debido a las dificultades en la separación de mezclas de productos complejos, sin embargo, un lote típico de Capmul® GMO-K, según lo notifica el certificado de análisis del fabricante, contiene la siguiente distribución de ésteres de glicerilo, en porcentaje en peso basado en el peso total de ésteres de glicerilo:

10	Ácido palmítico	3,3%
	Ácido esteárico	4,0%
	Ácido oleico	81,0%
	Ácido linoleico	9,7%
	Ácido linolénico	0,3%

Además, la mezcla de tensioactivos en el lote particular mencionado contiene el 0,10% de agua y el 0,95% de glicerol no esterificado, libre. También se espera que estos porcentajes específicos varíen, de un lote a otro, y se espera que los productos de tensioactivos comerciales presenten generalmente una variabilidad similar, independientemente del componente mayoritario específico y el fabricante específico. Por tanto, la presente invención no incluye tensioactivos que contienen triglicéridos como componente pretendido. En efecto, los tensioactivos de este tipo no son comunes, dado que los propios triglicéridos no presentan propiedades tensioactivas. Sin embargo, debe apreciarse que la presente invención no excluye la utilización de productos de tensioactivos que contienen pequeñas cantidades de triglicéridos como impurezas o como material de partida sin reaccionar. Se espera que las mezclas comerciales adecuadas para su utilización en la presente invención puedan contener como máximo el 5% de triglicéridos en peso como componentes no pretendidos. Por tanto, “sustancialmente sin triglicéridos” debe apreciarse que significa sin triglicéridos añadidos, y que contiene menos del 5%, preferentemente de manera esencial el 0%, de impurezas de triglicéridos.

Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que las propiedades observadas de las dispersiones acuosas, transparentes formadas por las composiciones de la presente invención concuerdan con, y se explican mejor por, la formación de micelas mixtas de los tensioactivos hidrófobo e hidrófilo, con el agente terapéutico hidrófobo solubilizados por las micelas. Debe enfatizarse que estas dispersiones se caracterizan por las propiedades descritas en la presente memoria, independientemente de la forma física microscópica precisa de las partículas dispersas. No obstante, con el fin de explicar más completamente, y para ilustrar sus inesperadas e importantes ventajas, se proporciona la siguiente exposición en términos que concuerdan con los principios teóricos que se consideran correctos.

Se cree que los tensioactivos hidrófobos e hidrófilos forman micelas mixtas en disolución acuosa. En este modelo, cada micela se compone de moléculas (o iones) tanto de tensioactivos hidrófilos como hidrófobos. Dependiendo de la estructura tridimensional detallada del agente terapéutico hidrófobo, su distribución de restos polares, si los hubiera, su polarizabilidad en regiones locales, y otros factores complejos y específicos de la molécula, el agente terapéutico hidrófobo puede distribuirse en cualquier parte de la micela, tal como próximo a la región más hidrófila, externa, próximo a la región más hidrófoba, interna, o en diversos puntos intermedios. Además, se sabe que las micelas existen en equilibrio dinámico con sus moléculas componentes, y se espera que este equilibrio incluya la redistribución dinámica del agente terapéutico hidrófobo.

Tal como se expuso anteriormente, las formulaciones que contienen triglicéridos resultan afectadas por la desventaja de que la bioabsorción de los agentes terapéuticos hidrófobos contenidos en las mismas depende de la degradación enzimática (lipólisis) de los componentes de triglicérido. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, sin embargo, son sustancialmente sin triglicéridos, y por tanto no dependen de la lipólisis para permitir la liberación del agente terapéutico hidrófobo para su bioabsorción. El agente terapéutico hidrófobo está en un equilibrio dinámico entre el compuesto libre en disolución y el compuesto solubilizado, promoviendo así la liberación rápida.

Las composiciones farmacéuticas únicas de la presente invención presentan varias ventajas significativas e inesperadas, incluyendo:

Transporte eficaz: los tamaños de partícula en las dispersiones acuosas de la presente invención son mucho más pequeños, normalmente menores que 20 nm, que las partículas más grandes características de las fases vesicular, de emulsión o de microemulsión, y la distribución de tamaño de partícula es monomodal y estrecha. Este tamaño reducido y más uniforme permite un transporte del fármaco más eficaz a través de la capa límite acuosa intestinal, y a través de la membrana de borde en cepillo de absorción. El transporte más eficaz hasta los sitios de absorción conduce a una absorción mejorada y más constante de los agentes terapéuticos hidrófobos.

No dependencia de la lipólisis: la falta de componentes de triglicérido proporciona composiciones farmacéuticas que no dependen de la lipólisis, ni de los muchos factores escasamente caracterizados que afectan a la velocidad y al grado de lipólisis, para la presentación eficaz de un agente terapéutico hidrófobo en un sitio de absorción. Tales

factores incluyen la presencia de componentes de la composición que pueden inhibir la lipólisis; estados del paciente que limitan la producción de lipasa, tales como enfermedades de secreción de lipasa pancreática; y dependencia de la lipólisis del pH del estómago, la concentración de calcio endógeno y la presencia de colipasas u otras enzimas digestivas. La falta de dependencia de la lipólisis proporciona además un transporte que no se ve afectado por ningún tiempo de demora entre la administración y la absorción provocado por el proceso de lipólisis, lo que permite un comienzo más rápido de la acción terapéutica y mejores características de biorrendimiento. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden hacer uso de tensioactivos hidrófilos que podrían evitarse o limitarse de otro modo debido a sus potenciales efectos de inhibición de la lipólisis.

No dependencia de la bilis y contenido en grasa de las comidas: debido al mayor potencial de solubilización con respecto a las micelas de sales biliares, las presentes composiciones dependen menos de la bilis endógena y estados patológicos relacionados con la bilis, y el contenido en grasa de las comidas. Estas ventajas superan los problemas de absorción dependientes de las comidas provocados por el escaso cumplimiento del paciente con restricción de dosificación en las comidas.

Solubilización superior: las combinaciones de tensioactivos utilizadas en las composiciones de la presente invención permiten una capacidad de carga superior con respecto a las formulaciones micelares convencionales. Además, la combinación particular de tensioactivos utilizada puede optimizarse para un agente terapéutico hidrófobo específico para coincidir más estrechamente con la distribución de polaridad del agente terapéutico, lo que da como resultado una solubilización todavía más potenciada.

Disolución y liberación más rápidas: debido a la robustez de las composiciones de la presente invención con respecto a la dilución, los agentes terapéuticos hidrófobos permanecen solubilizados y por tanto no se ven afectados por problemas de precipitación del agente terapéutico en el intervalo de tiempo relevante para la absorción. Además, el agente terapéutico está presente en vehículos de partículas pequeñas, y no está limitado en la velocidad de dilución por el atrapamiento en vehículos en emulsión. Estos factores evitan responsabilidades asociadas con el escaso reparto del fármaco solubilizado lipídico en la fase acuosa, tal como un área superficial de gota de emulsión grande, y una alta resistencia de transferencia interfacial, y permiten la finalización rápida de la etapa de reparto crítica.

Rendimiento constante: las dispersiones acuosas de la presente invención son termodinámicamente estables durante el período de tiempo relevante para la absorción, y pueden reproducirse de manera más predecible, limitando de ese modo la variabilidad en la biodisponibilidad, una ventaja particularmente importante para los agentes terapéuticos con un índice terapéutico estrecho.

Liberación eficaz: las composiciones de la presente invención se diseñan con componentes que ayudan a mantener el agente terapéutico hidrófobo solubilizado para su transporte hasta el sitio de absorción, pero fácilmente disponible para la absorción, proporcionando así un transporte y una liberación más eficaces.

Menos susceptible a demoras del vaciado gástrico: a diferencia de las formulaciones que contienen triglicéridos, las presentes composiciones son menos susceptibles a demoras del vaciado gástrico, lo que como resultado una absorción más rápida. Además, las partículas en dispersiones de la presente invención son menos susceptibles a la retención no deseada en el tracto gastrointestinal.

Pequeño tamaño: debido al pequeño tamaño de partícula en dispersión acuosa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención permiten un transporte más rápido del agente terapéutico hidrófobo a través de la capa límite acuosa.

Estas y otras ventajas de la presente invención, así como aspectos de las formas de realización preferidas, se ilustran con mayor detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de las composiciones

Se prepara un preconcentrado sencillo de un tensioactivo hidrófobo y un tensioactivo hidrófilo tal como sigue. Se agitan en conjunto cantidades pesadas predeterminadas de tensioactivos hidrófilo e hidrófobo para formar una mezcla homogénea. Para combinaciones de tensioactivos que son escasamente miscibles, la mezcla puede calentarse suavemente para ayudar en la formación de la mezcla homogénea. Se añade un agente terapéutico hidrófobo elegido en una cantidad predeterminada y se agita hasta solubilizarse. Opcionalmente, se incluyen solubilizantes o aditivos simplemente mezclando.

Para formar una dispersión acuosa del preconcentrado, se añade una cantidad predeterminada de agua purificada, disolución de tampón o disolución fisiológica simulada acuosa al preconcentrado, y se agita la mezcla resultante para formar una dispersión acuosa, transparente.

Ejemplo 2: Combinaciones de tensioactivos que proporcionan dispersiones acuosas transparentes

Se prepararon mezclas de tensioactivos que proporcionaban dispersiones acuosas transparentes, según el procedimiento del ejemplo 1. Se utilizaron siete tensioactivos hidrófilos y dieciséis tensioactivos hidrófobos para producir aproximadamente cien dispersiones acuosas transparentes adecuadas para su utilización en la presente invención. Por simplicidad, no se incluyó ningún agente terapéutico hidrófobo en estas composiciones, puesto que se cree que la presencia del agente terapéutico hidrófobo no afecta sustancialmente a la naturaleza acuosa, transparentes de la composición. Por el mismo motivo, estas composiciones eran sin solubilizantes ni otros aditivos adicionales.

Se prepararon múltiples disoluciones para cada combinación de tensioactivos, para determinar la cantidad máxima aproximada del agente terapéutico hidrófobo que proporciona una dispersión acuosa transparente con una cantidad dada de agente terapéutico hidrófilo. Por tanto, para cada gramo del tensioactivo hidrófilo, se utilizó una cantidad predeterminada del agente hidrófobo para preparar una dispersión acuosa 10X. Si la dispersión pareció ser ópticamente transparente, se preparó una nueva dispersión según el ejemplo 1, utilizando una mayor cantidad de tensioactivo hidrófobo. De manera similar, si la dispersión pareció ser turbia, se preparó una nueva dispersión utilizando una menor cantidad de tensioactivo hidrófobo. Se muestran los resultados en la tabla 19.

TABLA 19: Combinaciones de tensioactivos que proporcionan dispersiones transparentes

Tensioactivo hidrófilo/ tensioactivo hidrófobo	Aceite de ricino- PEG-35 (Incrocas 35)	Aceite de ricino-PEG- 40H (Cremophor RH-40)	Polisorbato- 20 (Tween 20)	Polisorbato 80 (Tween 80)	Aceite de maíz- PEG-60 (Crovol M-70)	Cáprico/ caprílico de PEG-8 (Labrasol)	Trioleato de glicerilo- PEG-25 (Tagat TO)
Oleato de glicerilo/ propilenglicol (Arlacel 186)	20	20	20	8	15	25	10
Oleato de glicerilo (Peceol)	15	40	10	12	10	35	10
Monoglicéridos acetilados (Myvacet 9-45)	80	80	20	15	10	10	10
Aceite de maíz- PEG-6 (Labrafil M2125CS)	50	95	10	10	20	10	10
Monooleato de sorbitano (Span 80)	25	65	5	5	20	15	10
Monolaurato de sorbitano (Arlacel 20)	30	20	20	10	15	30	10
Oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique CC497)	10	5	35	10	10	35	10
Laurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC)	10	55	35	20	15	35	10
Caprilato/caprato de glicerilo (Capmul MCM)	10	50	20	25	25	20	10
Aceite de maíz- PEG-20 (Crovol M-40)	35	40	40	25	30	90	10
Aceite de almendras-PEG-20 (Crovol A-40)	30	35	40	25	30	90	10
Mono/diglicéridos del ácido caprílico (Imwitor 988)	50	50	60	25	25	30	10
Lauril éter de PEG-4 (Brij 30)	40	45	95	70	*	90	10
Oleil éter de PEG-3 (Volpo 3)	20	30	25	20	20	25	10
Mono/dioleato de	*	10	*	*	10	25	10

glicerilo (Capmul GMO-K)							
Oleato de etilo (Crodamol EO)	40	60	10	10	60	10	10
* Esta combinación no se sometió a prueba							

Cada entrada en la tabla representa el número máximo aproximado de gramos de tensioactivo hidrófobo por 100 g de tensioactivo hidrófilo que proporciona una transparencia óptica aceptable. Las cifras en la tabla son sólo ilustrativas, y se espera que la optimización adicional de los sistemas de tensioactivos con solubilizantes, cotensioactivos y otros aditivos proporcione todavía cifras mayores.

Ejemplo 3: Composiciones que contienen solubilizantes

Se repitió el procedimiento del ejemplo 2 para las composiciones que contenían aceite de ricino hidrogenado-PEG-40 (Cremophor RH 40) como el tensioactivo hidrófilo, con ocho tensioactivos hidrófobos diferentes, y cuatro solubilizantes diferentes, para estudiar el efecto del solubilizante sobre las cantidades relativas de tensioactivos hidrófobo e hidrófilo que proporcionan dispersiones acuosas transparentes. En cada caso, la cantidad de solubilizante se mantuvo constante al 20% en peso, basada en el peso total de los dos tensioactivos. Se muestran los resultados en la tabla 20. Como en el ejemplo 2, las cifras en la tabla representan el número máximo apropiado de gramos de tensioactivo hidrófobo por 100 g de tensioactivo hidrófilo que proporciona una dispersión acuosa transparente. Por conveniencia, las entradas correspondientes de la tabla 19 (sin solubilizante presente) se reproducen en la tabla 20 en la columna señalada como "ninguno".

Tabla 20: Efecto del solubilizante sobre las cantidades de tensioactivo hidrófobo

Tensioactivo hidrófobo	Tensioactivo hidrófilo (Cremophor RH40) + 20% de solubilizante				
	(Ninguno)	Triacetina	Etanol	PEG-400	Glicofurool
Oleato de glicerilo/propilenglicol (Arlacel 186)	20	28	25	25	25
Oleato de glicerilo (Peceol)	40	40	42	40	44
Monooleato de sorbitano (Span 80)	65	40	40	25	30
Monolaurato de sorbitano (Span 20)	20	65	*	*	65
Aceite de maíz-PEG-6 (Labrafil M2125CS)	95	95	*	95	*
Monoglicérido acetilado (Myvacet 9-45)	80	80	80	80	80
Oleato de etilo (Crodamol EO)	60	60	60	*	60
Mono/diglicéridos de ácido caprílico (Imwitor 988)	50	80	*	*	75
* Esta combinación no se sometió a prueba.					

Tal como resulta evidente a partir de los datos de la tabla, el efecto del solubilizante añadido sobre la cantidad relativa de tensioactivo hidrófobo que puede utilizarse varía considerablemente. Para algunas combinaciones de tensioactivos, el solubilizante añadido presenta un efecto espectacular sobre la cantidad de tensioactivo hidrófobo (por ejemplo, Span 20, Imwitor 988). En otros sistemas, el efecto es moderado (Arlacel 186, Peceol) o insignificante (Crodamol EO, Myvacet 9-45). En el caso de Span 80, la presencia del solubilizante disminuye realmente la cantidad de tensioactivo hidrófobo que puede utilizarse.

Ejemplo 4: Composiciones que contienen solubilizantes

Se repitió el ejemplo 3, esta vez eligiendo un tensioactivo hidrófobo individual (Arlacel 186) y tres tensioactivos hidrófilos diferentes, con la adición de o bien etanol o bien triacetina (20% en peso, basado en el peso total de los dos tensioactivos). Se muestran los resultados en la tabla 21. La entrada correspondiente de la tabla 19 (sin solubilizante presente) se incluye en la tabla 21 como referencia.

Tabla 21: Efecto del solubilizante sobre las cantidades de tensioactivo hidrófobo

Tensioactivo hidrófilo	Tensioactivo hidrófobo (Arlacel 186) + 20% de solubilizante		
	(Ninguno)	Etanol	Triacetina
Aceite de maíz-PEG-60 (Crovol M-70)	15	20	20
Aceite de ricino-PEG-35 (Incrocas 35)	20	25	25
Polisorbato 20 (Tween 20)	20	25	25

En cada caso, se observó un aumento moderado (20%) en la cantidad relativa del tensioactivo hidrófobo.

Ejemplo 5: Efecto de la concentración de solubilizante

Se repitió el procedimiento de ejemplo 3, con las siguientes diferencias. Se eligieron un tensioactivo hidrófilo (Cremophor RH-40) y tensioactivo hidrófobo (Arlacel 186) individuales para examinar el efecto del aumento de la concentración de solubilizante. Para cada uno de los cuatro solubilizantes sometidos a prueba a concentraciones del 20% en el ejemplo 3 (tabla 20) más un solubilizante adicional (propilenglicol), se sometieron a prueba composiciones a una concentración de solubilizante del 50% en peso, basada en el peso total del par de tensioactivos. Como en cada uno de los ejemplos anteriores, las cifras de la tabla 22 representan la concentración máxima de tensioactivo hidrófobo que proporciona una dispersión acuosa transparente. Obsérvese que la columna "0" en la tabla 22 reproduce las cifras mostradas en la tabla 19 (sin solubilizante), y la columna "20%" reproduce las cifras de la tabla 20, suministrándose también el valor para el propilenglicol.

Tabla 22: Efecto de la concentración de solubilizante sobre las cantidades de tensioactivos*

Solubilizante	Porcentaje en peso de solubilizante		
	0	20	50
PEG-400	20	25	25
Propilenglicol	20	28	30
Triacetina	20	28	25
Etanol	20	25	30
Glicofurol	20	25	30

* para un par de tensioactivos Arlacel 186 (hidrófobo) - Cremophor RH-40 (hidrófilo)

Tal como muestra la tabla, el aumento de la cantidad de solubilizante presenta un efecto de pequeño a moderado sobre la cantidad de tensioactivo hidrófobo que puede estar presente en una dispersión acuosa transparente. Debe apreciarse que los datos muestran de manera equivalente que pueden utilizarse cantidades muy grandes de solubilizante, sin un efecto perjudicial sobre la capacidad del sistema de tensioactivos para formar una dispersión acuosa, transparente.

Ejemplo 6: Efecto de una alta concentración de solubilizante y mezclas de solubilizantes

Se repitió el ejemplo 5, utilizando el mismo par de tensioactivos, pero con una concentración del 80% de solubilizante, basada en el peso total de los tensioactivos. El 80% del solubilizante fue o bien PEG-400, o bien una mezcla de PEG-400 y uno de tres alcoholes o polioles. Se muestran los resultados en la tabla 23, presentando las cifras en la tabla el mismo significado que en los ejemplos anteriores.

Tabla 23: Grandes concentraciones de solubilizante y mezclas de solubilizantes *

(sin solubilizante)	80% de PEG-400	60% de PEG-400 + 20% de glicerol	60% de PEG-400 + 20% de propilenglicol	60% de PEG-400 + 20% de isopropanol
20	25	25	25	25

* para un par de tensioactivos Arlacel 186 (hidrófobo) - Cremophor RH-40 (hidrófilo)

Resulta evidente a partir de los datos en la tabla que pueden utilizarse eficazmente concentraciones muy altas de solubilizantes, así como mezclas de solubilizantes, en las dispersiones acuosas transparentes de la presente invención.

Ejemplos 7-12: Tamaño de partícula promedio

Con el fin de caracterizar de manera más cuantitativa las dispersiones acuosas transparentes de la presente invención, se midieron los tamaños de partícula para varias composiciones de la presente invención. Por simplicidad, se realizaron mediciones para el vehículo disperso, en ausencia de un agente terapéutico hidrófobo. En este ejemplo, se prepararon formulaciones como en el ejemplo 1, y se diluyeron para formar dispersiones acuosas 10X o 100X. Se observó que cada una de las dispersiones resultantes era ópticamente transparente a simple vista. Se midieron los tamaños de partícula promedio con un analizador de tamaño de partícula Nicomp (Particle Size Systems, Inc., Santa Bárbara, CA). Se muestran los resultados de estas mediciones en la tabla 24.

Tabla 24: Tamaño de partícula promedio

Ejemplo nº	Fórmula		Razón de tensioactivos*	Dilución	Observación	Tamaño de partícula (nm) ± D.E.**
7	Tween 80 Lauroglycol FCC	520 mg 50 mg	9,6	100X	disolución muy transparente	6,5 ± 1,1
8	Tween 80 Capmul MCM	500 mg 73 mg	15	10X	disolución muy transparente	8,1 ± 1,6
9	Cremophor RH-40 Peceol	530 mg 150 mg	28	100X	disolución transparente	12,4 ± 3,0
10	Cremophor RH-40 Plurol Oleique CC497	500 mg 10 mg	2,0	100X	disolución transparente	14,7 ± 3,0
11	CremophorRH-40 Lauroglycol FCC	50 mg 00 mg	36	100X	disolución transparente	14,3 ± 2,5
12	Cremophor RH-40 Capmul MCM	00 mg 00 mg	40	100X	disolución transparente	12,6 ± 2,9

*gramos de tensioactivo hidrófobo por 100 g de tensioactivo hidrófilo
** desviación estándar

Tal como muestran los datos, las composiciones de la presente invención producen dispersiones acuosas, transparentes, sin turbidez visible. La distribución de tamaño de partícula muestra partículas muy pequeñas, con diámetros promedio de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 15 nm. La distribución es monomodal, con una desviación estándar de aproximadamente el 20%, lo que indica una distribución altamente uniforme de partículas muy pequeñas. Esta distribución de tamaño de partícula es compatible con una disolución de partículas de estructura micelar, aunque la invención no está limitada por ningún marco teórico particular.

Ejemplos comparativos C1-C5: Transparencia óptica y tamaños de partícula de composiciones que no forman dispersiones acuosas transparentes

Para la comparación con las dispersiones acuosas transparentes de la presente invención, se prepararon varias composiciones que presentaban concentraciones de tensioactivo hidrófobo mayores que las adecuadas para formar dispersiones acuosas transparentes. Se prepararon estas composiciones pesando los componentes y mezclándolos bien, con calentamiento suave. Entonces se diluyeron las composiciones 10X para formar dispersiones, y se sometieron estas dispersiones a mediciones de tamaño de partícula tal como se describió en el ejemplo 7. Se muestran los resultados en la tabla 25. Para una comparación directa con las composiciones de la presente invención, se muestran los ejemplos 7, 9, 10, 11 y 12 junto con las composiciones comparativas correspondientes.

Tabla 25: Transparencia óptica y tamaño de partícula

Ejemplo n.º	Tensioactivos	Proporción de tensioactivos*	Observación	Tamaño de partícula (nm)**	
				Media 1	Media 2
C1	Tween 80 Lauroglycol FCC	67	disolución lechosa	26,6	209
7	Tween 80 Lauroglycol FCC	9,6	disolución muy transparente	6,5	---
C2	Cremophor RH-40 Peceol	67	disolución lechosa	25	116
9	Cremophor RH-40 Peceol	28	disolución transparente	8,1	---
C3	Cremophor RH-40 Plurol Oleique CC497	67	disolución lechosa	16,5	102
10	Cremophor RH-40 Plurol Oleique CC497	2,0	disolución transparente	12,4	---
C4	Cremophor RH-40 Lauroglycol FCC	69	disolución turbia	17,1	45,3
11	Cremophor RH-40 Lauroglycol FCC	36	disolución transparente	14,3	
C5	Cremophor RH-40 Capmul MCM	67	disolución lechosa	11,6	176
12	Cremophor RH-40 Capmul MCM	40	disolución transparente	12,6	---

* gramos de tensioactivo hidrófobo por 100 g de tensioactivo hidrófilo
** se notifican dos medias para distribuciones bimodales

Además de las composiciones mostradas en la tabla, se prepararon composiciones que contenían Tween 80 y Plurol Oleique CC497, Tween 80 y Peceol, y Tween 80 y Capmul MCM a una razón de tensioactivos de 67 g de tensioactivo hidrófobo por 100 g de tensioactivo hidrófilo. No se midieron los tamaños de partícula para estas composiciones, pero se observó que cada una formaba una dispersión acuosa lechosa o turbia.

Tal como muestran los datos, las composiciones que presentan cantidades en exceso de tensioactivo hidrófobo forman disoluciones lechosas o turbias, mientras que las de la presente invención forman disoluciones transparentes. Además, las distribuciones de tamaño de partícula de las disoluciones lechosas son bimodales, a diferencia de las disoluciones monomodales de las disoluciones transparentes correspondientes. Estas distribuciones de tamaño de partícula bimodales muestran un primer modo que presenta un tamaño de partícula promedio pequeño de aproximadamente 12 a aproximadamente 27 nm, y un segundo modo que presenta tamaños de partícula de hasta más de 200 nm. Por tanto, las composiciones que presentan tensioactivo hidrófobo en exceso son dispersiones que no son transparentes, heterogéneas (multifásicas) que presentan una distribución bimodal compleja de partículas de dos intervalos de tamaño distintos. Por el contrario, las composiciones de la presente invención son dispersiones transparentes, homogéneas (monofásicas), que presentan una distribución monomodal de tamaños de partícula muy pequeños.

Ejemplos 13-42: Caracterización espectroscópica de la transparencia óptica

Se midió espectroscópicamente la transparencia óptica de dispersiones acuosas de la presente invención. Se prepararon composiciones según el ejemplo 1, y se diluyeron hasta disoluciones 10X y 100X. Las composiciones específicas medidas también incluyen un solubilizante, para ilustrar adicionalmente aspectos preferidos de la invención. Además, varias de las composiciones ilustran composiciones según la presente invención en las que o bien el propio tensioactivo hidrófilo (ejemplos 20 y 27) o bien el propio tensioactivo hidrófobo (ejemplos 41 y 42) es una mezcla de tensioactivos.

Se midió la absorbancia de cada disolución a 400,2 nm, utilizando un patrón de agua purificada, y se muestran los resultados en la tabla 26.

Tabla 26: Caracterización espectroscópica de la transparencia óptica

Ejemplo n.º	Formulación		Absorbancia (400,2 nm)	
			10X	100X
13	Cremophor RH-40 Myvacet 9-45 Alcohol etílico	430 mg 310 mg 210 mg	0,407	0,099
14	LIPOPEG 2L (LIPO Chem.) Cremophor RH-40 Peceol Alcohol etílico	610 mg 160 mg 200 mg	0,299	0,055
15	Cremophor RH-40 Span 80 Triacetina	540 mg 260 mg 220 mg	0,655	0,076
16	Incrocas 35 Myvacet 9-45 Alcohol etílico	470 mg 250 mg 220 mg	0,158	0,038
17	Incrocas 35 Imwitor 988 Triacetina	510 mg 220 mg 200 mg	0,064	0,009
18	Tween 20 Lauroglycol FCC Glicofurool	570 mg 140 mg 220 mg	0,031	0,003
19	Crovol M70 Crovol M40 Alcohol etílico	610 mg 120 mg 200 mg	0,049	0,006
20	Cremophor RH-40 Labrasol Capmul GMO-K Triacetina	250 mg 250 mg 110 mg 100 mg	0,028	0,008
21	Cremophor RH-40 Lauroglycol FCC Alcohol etílico	220 mg 200 mg 75 mg	0,114	0,018

ES 2 379 626 T3

22	Tween 80 Capmul MCM Alcohol etílico	170 mg 30 mg 38 mg	0,050	0,008
23	Cremophor RH-40 Capmul MCM Alcohol etílico	550 mg 80 mg 53 mg	0,029	0,006
24	Cremophor RH-40 Peceol Alcohol etílico	230 mg 70 mg 54 mg	0,187	0,020
25	Cremophor RH-40 Plurol Oleique CC497 Alcohol etílico	500 mg 10 mg 11 mg	0,028	0,005
26	Tween 80 Lauroglycol FCC Alcohol etílico	180 mg 20 mg 37 mg	0,036	0,003
27	Tween 80 Labrasol Arlacel 186 Alcohol etílico	420 mg 330 mg 54 mg 140 mg	0,036	0,009
28	Tagat 02 PGMG-03 Alcohol etílico	500 mg 50 mg 100 mg	0,077	0,005
29	Incrocas 35 Gelucire 44/14 Triacetina	250 mg 150 mg 94 mg	0,053	0,005
30	Cremophor RH-40 Labrafil Alcohol etílico	270 mg 170 mg 100 mg	0,232	0,047
31	Crovol M-70 Labrafil Triacetina	380 mg 50 mg 100 mg	0,064	0,011
32	Cremophor RH-40 Peceol Triacetina	300 mg 110 mg 110 mg	0,163	0,034
33	Tween 20 Lauroglycol FCC Glicofuroil	340 mg 110 mg 100 mg	0,038	0,005
34	Incrocas-35 Labrafil Alcohol etílico	310 mg 110 mg 100 mg	0,101	0,020
35	Cremophor RH-40 Span 80 Triacetina	300 mg 130 mg 100 mg	0,908	0,114
36	Cremophor RH-40 Arlacel 186 Propilenglicol	510 mg 58 mg 55 mg	0,039	0,008
37	Cremophor RH-40 Peceol Propilenglicol	510 mg 140 mg 58 mg	0,440	0,100
38	Cremophor RH-40 Labrafil M2125CS Propilenglicol	500 mg 400 mg 88 mg	0,411	0,107
39	Cremophor RH-40 Span 80 Propilenglicol	550 mg 220 mg 78 mg	0,715	0,106
40	Cremophor RH-40 Crodamol Propilenglicol	500 mg 280 mg 100 mg	0,547	0,147
41	Cremophor RH-40 Labrafil M2125CS Span 80 Alcohol etílico	550 mg 340 mg 200 mg 110 mg	0,419	0,055

42	Crephor RH-40 Labrafil M2125CS Crovol M-40 Alcohol etílico	500 mg 270 mg 280 mg 100 mg	0,293	0,260
----	---	--------------------------------------	-------	-------

De manera ideal, una dispersión acuosa transparente debe presentar una transmitancia muy alta, lo que indica poca dispersión de la luz por partículas grandes. La absorbancia y la transmitancia están relacionadas por la expresión sencilla

5

$$A = - \log T$$

en la que A es absorbancia y T es la transmitancia expresada como un número decimal. Por tanto, las disoluciones preferidas de la presente invención presentarán absorbancias pequeñas. Tal como se expuso anteriormente, en ausencia de absorción real (debido a cromóforos en la disolución), las dispersiones acuosas transparentes adecuadas de la presente invención deben presentar una absorbancia a una dilución 10X menor que aproximadamente 0,3.

10

Los datos de la tabla 26 muestran 30 disoluciones, 22 de las cuales presentan absorbancias menores que aproximadamente 0,3 a una dilución 10X. De estas disoluciones, 3 presentan absorbancias entre 0,2 y 0,3, 5 presentan absorbancias entre 0,1 y 0,2, y 14 presentan absorbancias menores que 0,1. Por tanto, para la mayoría de las disoluciones, la absorbancia proporciona una medida adecuada de transparencia óptica.

15

Las disoluciones que presentan absorbancias mayores que 0,3 todavía pueden ser adecuadas para su utilización en la presente invención, ya que se observa que presentan una transparencia óptica aceptable mediante examen visual. Para estas disoluciones de absorbancia relativamente alta, esta medida espectroscópica sencilla es inadecuada, y otros procedimientos se adecuan mucho mejor para evaluar la transparencia óptica, tal como la observación visual y el tamaño de partícula. Como ejemplo, el ejemplo 37, que muestra una absorbancia de 0,440, presenta una razón de tensioactivos de 27, muy por debajo del valor de 40 mostrado en la tabla 19, y se observa que es una disolución transparente. Esta misma composición, sin el solubilizante adicional, se muestra en el ejemplo 9 que a una razón de tensioactivos de 28 presenta una distribución de tamaño de partícula estrecha, monomodal, a un tamaño de partícula promedio de 12,4 nm. Debe apreciarse que la medición directa del tamaño de partícula y la medición de la absorbancia son diferentes maneras de evaluar la transparencia óptica, y proporcionan criterios alternativos para cuantificar la transparencia. Sin embargo, se cree que la simple observación visual cualitativa de la transparencia óptica es una medida suficiente de la transparencia adecuada para su utilización en la presente invención, particularmente así puesto que las composiciones fuera del alcance de la invención muestran una turbidez marcada e inconfundible sin recurrir a la medición cuantitativa (véase, por ejemplo, el ejemplo comparativo 1).

20

25

30

35

Ejemplos comparativos C6-C12: Caracterización espectroscópica de las composiciones que no forman dispersiones acuosas transparentes

Para la comparación con las dispersiones acuosas transparentes de la presente invención, se caracterizaron mediante absorción las composiciones que se observó que eran lechosas o turbias, como en los ejemplos 13-42. Cuando estuvieron disponibles, se reprodujeron los resultados para las disoluciones comparables a las de los ejemplos 13-42 para su comparación. En tales casos, cuando está presente una combinación dada de tensioactivos en los ejemplos 13-42 más de una vez (con diferentes concentraciones de solubilizantes), se elige la composición que presenta la menor concentración de solubilizante, para facilitar una comparación más directa. Se muestran los resultados en la tabla 27.

40

45

Tabla 27: Caracterización espectroscópica comparativa

Ejemplo n.º	Formulación		Absorbancia (400,2 nm)	
			10X	100X
C6	Tween 80 Lauroglycol FCC	100 mg 67 mg	2,938	2,827
26	Tween 80 Lauroglycol FCC Alcohol etílico	180 mg 20 mg 37 mg	0,036	0,003
C7	Tween 80 Capmul MCM	100 mg 67 mg	0,980	0,932
22	Tween 80 Capmul MCM Alcohol etílico	170 mg 30 mg 38 mg	0,050	0,008
C8	Crephor RH-40 Plurol Oleique CC497	100 mg 67 mg	2,886	1,595

25	Cremophor RH-40 Plurol Oleique CC497 Alcohol etílico	500 mg 10 mg 11 mg	0,028	0,005
C9	Cremophor RH-40 Peceol	100 mg 67 mg	2,892	1,507
24	Cremophor RH-40 Peceol Alcohol etílico	230 mg 70 mg 54 mg	0,187	0,020
C10	Cremophor RH-40 Capmul MCM	100 mg 67 mg	1,721	0,491
23	Cremophor RH-40 Capmul MCM Alcohol etílico	550 mg 80 mg 53 mg	0,029	0,006
C11	Tween 80 Plurol Oleique CC497	100 mg 67 mg	1,585	1,357
C12	Tween 80 Peceol	100 mg 67 mg	2,849	2,721

Los datos en la tabla demuestran que las dispersiones acuosas transparentes de la presente invención muestran un comportamiento de absorción muy diferente al de las composiciones que presentan concentraciones de tensioactivo hidrófobo en exceso, presentando absorbancias aparentes (a través de pérdidas por dispersión) menores en por lo menos un factor de diez, y en algunos casos en un factor de más de cien.

Ejemplos 43 y 44: Solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo polifuncional

Se midió la solubilidad potenciada de una agente terapéutico hidrófobo polifuncional típico, ciclosporina, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención utilizando un procedimiento de "matraz de agitación" convencional. Se prepararon las composiciones y se diluyeron hasta 10X y 100X como en el ejemplo 1, sin incluir el agente terapéutico. Entonces se proporcionó a las disoluciones un exceso de ciclosporina, y se agitaron para permitir que la ciclosporina alcanzase un reparto en equilibrio entre la fase solubilizada y la fase de dispersión no solubilizada. Entonces se determinó la concentración de la ciclosporina solubilizada utilizando técnicas de HPLC convencionales, optimizadas para la detección cuantitativa de ciclosporina. Se muestran los resultados en la tabla 28.

Tabla 28: Solubilidad de la ciclosporina en dispersiones acuosas transparentes

Ejemplo n.º	Composición del vehículo		Solubilidad (µg/ml)	
			Dilución 10X	Dilución 100X
43	Cremophor RH-40 Myvacet 9-45 Alcohol etílico	430 mg 321 mg 210 mg	13.205	1.008
44	Cremophor RH-40 Span 80 Triacetina	540 mg 260 mg 220 mg	11.945	1.127

Este ejemplo demuestra la solubilidad potenciada de manera espectacular de un agente terapéutico hidrófobo en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Ejemplos comparativos C13-C16: Solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo polifuncional

Para comparación, se realizó el experimento de solubilidad de los ejemplos 43-44 con cuatro disoluciones acuosas patrón. La primera disolución de comparación era agua purificada sin aditivos. A continuación, se utilizó jugo intestinal simulado (JIS) convencional, para simular las condiciones *in vivo* con las que se encuentra el agente terapéutico hidrófobo. Se preparó una tercera disolución con jugo intestinal simulado, más una alícuota adicional de taurocolato de sodio 20 mM (una sal biliar); esta disolución se designa como JISB en la tabla 29. Finalmente, se preparó una cuarta disolución con jugo intestinal simulado, taurocolato de sodio 20 mM y lecitina 5 mM; esta disolución se designa como JISBL. Se cree que las concentraciones de sal biliar 20 mM y lecitina 5 mM son representativas de la concentración promedio de estos compuestos que se encuentra en el tracto gastrointestinal. Como en los ejemplos anteriores, se equilibraron estas disoluciones de comparación con ciclosporina utilizando el procedimiento del matraz de agitación, y se analizaron mediante HPLC. Se presentan los resultados de estas mediciones en la tabla 29.

Tabla 29: Solubilidad de ciclosporina en disoluciones acuosas

Ejemplo n.º	Solución	Solubilidad (µg/ml)
C13	Agua	6
C14	JIS	6
C15	JISB	49
C16	JISBL	414
43-44 (promedio a 10X)	presente invención	12.575

- 5 Tal como indica la tabla, la solubilidad del agente terapéutico hidrófobo polifuncional en las composiciones de la presente invención es mucho mayor que su solubilidad en disoluciones acuosas y acuosas gastrointestinales.

Ejemplos 45-49: Solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo lipófilo

- 10 Se midió la solubilidad potenciada de un agente terapéutico hidrófobo lipófilo típico, progesterona, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención tal como se describió en los ejemplos 43-44. Se muestran los resultados en la tabla 30.

Tabla 30: Solubilidad de la progesterona en dispersiones acuosas transparentes

Ejemplo n.º	Composición del vehículo	Solubilidad (µg/m)	
		Dilución 10X	Dilución 100X
45	Cremophor RH-40 1000 mg Arlacel 186 120 mg Propilenglicol 110 mg	1100	200
46	Cremophor RH-40 1000 mg Peceol 240 mg Propilenglicol 120 mg	1240	140
47	Cremophor RH-40 1000 mg Labrafil M2125CS 800 mg Propilenglicol 180 mg	1760	190
48	Cremophor RH-40 1000 mg Span 80 350 mg Propilenglicol 140 mg	1360	160
49	Cremophor RH-40 1000 mg Crodamol EO 600 mg Propilenglicol 160 mg	1720	190

- 15 Este ejemplo demuestra la solubilidad potenciada de manera espectacular de un agente terapéutico hidrófobo en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Ejemplos comparativos C17-C20: Solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo lipófilo

- 20 Para comparación, se repitió el experimento de solubilidad de los ejemplos comparativos C13-C16, utilizando progesterona en lugar de ciclosporina. Se presentan los resultados de estas mediciones en la tabla 31.

Tabla 31: Solubilidad de la progesterona en disoluciones acuosas

Ejemplo n.º	Disolución	Solubilidad (µg/ml)
C17	Agua	6
C18	JIS	7-10
C19	JISB	32-40
C20	JISBL	80
45-49 (promedio a 10X)	presente invención	1436

Tal como indica la tabla, la solubilidad del agente terapéutico hidrófobo lipófilo en las composiciones de la presente invención es mucho mayor que su solubilidad en disoluciones acuosas y acuosas gastrointestinales.

- 30 Ejemplos 50-57: Estabilidad en dilución acuosa de composiciones que contienen un agente terapéutico hidrófobo polifuncional

- 35 Se prepararon composiciones según la presente invención, con un agente terapéutico hidrófobo polifuncional típico, ciclosporina, como agente terapéutico. Se prepararon las composiciones tal como se describió en el ejemplo 1, excepto que se añadieron los componentes en el orden enumerado en la tabla 32. Se diluyeron los preconcentrados 100X con agua purificada, y se realizó una observación visual inmediatamente tras la dilución. Entonces se dejaron

las disoluciones en reposo durante 6 horas para evaluar la estabilidad en dilución, entonces se midió la concentración de ciclosporina en disolución, utilizando un ensayo de HPLC específico para fármacos. Se muestran los resultados en la tabla 32.

5 Tabla 32: Estabilidad en dilución de agentes terapéuticos polifuncionales

Ejemplo n.º	Composición	Observación	Concentración de ciclosporina*
50	Cremophor RH-40 Myvacet 9-45 Alcohol etílico Ciclosporina	430 mg 310 mg 210 mg	Disolución transparente 121
51	Cremophor RH-40 Peceol Alcohol etílico Ciclosporina	610 mg 160 mg 200 mg 100 mg	Disolución transparente 99
52	Cremophor RH-40 Span 80 Triacetina Ciclosporina	540 mg 260 mg 220 mg 97 mg	Disolución transparente 114
53	Incrocas 35 Myvacet 9-45 Alcohol etílico Ciclosporina	470 mg 250 mg 220 mg 100 mg	Disolución transparente 96
54	Cremophor RH-40 Arlacel 186 Propilenglicol Etanol Ciclosporina	660 mg 120 mg 100 mg 100 mg 100 mg	Disolución transparente 105
55	Cremophor RH-40 Arlacel 186 Propilenglicol Ciclosporina	550 mg 120 mg 450 mg 100 mg	Disolución transparente 102
56	Cremophor RH-40 Arlacel 186 Propilenglicol Etanol Ciclosporina	580 mg 120 mg 100 mg 100 mg 100 mg	Disolución transparente 108
57	Gelucire 44/14 Incrocas 35 Glicofurol Ciclosporina	120 mg 200 mg 100 mg 100 mg	Disolución transparente (a 37°C) 108

* como porcentaje de la concentración de ciclosporina inicial

Los datos de la tabla indican que pueden solubilizarse grandes cantidades de un agente terapéutico hidrófobo polifuncional en las composiciones de la presente invención para producir dispersiones acuosas, transparentes. Estas dispersiones no muestran efectos de inestabilidad, tales como precipitación del agente terapéutico hidrófobo o aglomeración de partículas, estando en reposo.

15 Ejemplos 58-74: Estabilidad en dilución acuosa de composiciones que contienen un agente terapéutico hidrófobo lipófilo

Se prepararon composiciones según la presente invención, con un agente terapéutico hidrófobo lipófilo típico, progesterona, como agente terapéutico. Se prepararon las composiciones y se analizaron como en los ejemplos 50-57, y se muestran los resultados en la tabla 33.

20 Tabla 33: Estabilidad en dilución de agentes terapéuticos lipófilos

Ejemplo n.º	Composición	Observación	Concentración de progesterona*
58	Cremophor RH-40 Arlacel 186 Propilenglicol Progesterona	1000 mg 120 mg 110 mg 48 mg	Disolución muy transparente 99,1
59	Cremophor RH-40 Peceol	1000 mg 240 mg	Disolución muy transparente 99,3

ES 2 379 626 T3

	Propilenglicol Progesterona	120 mg 48 mg		
60	Cremophor RH-40 Labrafil Propilenglicol Progesterona	1000 mg 800 mg 180 mg 45 mg	Disolución muy transparente	100,2
61	Cremophor RH-40 Span 80 Propilenglicol Progesterona	1000 mg 350 mg 140 mg 50 mg	Disolución muy transparente	97,2
62	Cremophor RH-40 Crodamol EO Propilenglicol Progesterona	1000 mg 600 mg 160 mg 48 mg	Disolución muy transparente	98,4
63	Cremophor RH-40 Labrafil M2125CS Alcohol etílico Progesterona	540 mg 350 mg 200 mg 42 mg	Disolución transparente	104,4
64	Cremophor RH-40 Oleato de etilo Alcohol etílico Progesterona	570 mg 260 mg 200 mg 42 mg	Disolución de color azul fuerte muy suave	106,1
65	Cremophor RH-40 Peceol Triacetina Progesterona	600 mg 210 mg 210 mg 42 mg	Disolución de color azul fuerte muy suave	104,6
66	Cremophor RH-40 Capmul MCM Triacetina Progesterona	600 mg 200 mg 200 mg 44 mg	Disolución muy transparente	97,7
67	Cremophor RH-40 Span 80 Triacetina Progesterona	590 mg 270 mg 210 mg 41 mg	Disolución transparente	102,3
68	Crovol M-70 Labrafil M2125CS Triacetina Progesterona	760 mg 100 mg 200 mg 43 mg	Disolución muy transparente	104,6
69	Tween 20 Imwitor 988 Triacetina Progesterona	610 mg 300 mg 200 mg 45 mg	Disolución de color azul fuerte muy suave	98,0
70	Tween 20 Lauroglycol FCC Glicofurol Progesterona	670 mg 170 mg 200 mg 43 mg	Disolución muy transparente	96,3
71	Incrocas 35 Labrafil M2125CS Alcohol etílico Progesterona	620 mg 220 mg 200 mg 43 mg	Disolución muy transparente	99,5
72	Incrocas 35 Span 20 Alcohol etílico Progesterona	660 mg 160 mg 210 mg 41 mg	Disolución muy transparente	105,9
73	Cremophor RH-40 Arlacel 186 Propilenglicol Progesterona	980 mg 130 mg 110 mg 110 mg	Sobrenadante muy transparente	103,7
74	Cremophor RH-40 Labrafil Propilenglicol Progesterona	520 mg 400 mg 110 mg 100 mg	Sobrenadante muy transparente	103,1

* como porcentaje de la concentración de progesterona inicial

Los datos de la tabla indican que puede solubilizarse un agente terapéutico hidrófobo lipófilo en las composiciones de la presente invención para producir dispersiones acuosas, transparentes. Estas dispersiones no muestran efectos de inestabilidad, tales como precipitación del agente terapéutico hidrófobo o aglomeración de partículas, estando en reposo.

5

Ejemplo 75: Potenciación de la bioabsorción

Se realizaron estudios para establecer que las dispersiones acuosas transparentes de la presente invención facilitan un aumento de la velocidad de bioabsorción del agente terapéutico hidrófobo contenido en las mismas. Los estudios utilizaron un modelo de rata con asa intestinal perfundida junto con canulación de la vena mesentérica. Esta metodología única permitió la evaluación del potencial de absorción "real" sin ninguna interferencia metabólica sistémica.

10

Se utilizó un preconcentrado representativo de la presente invención que contenía un agente terapéutico hidrófobo de ciclosporina. La composición presentaba la siguiente formulación:

15

	Ciclosporina	0,140 g
	Cremophor RH-40	0,41 g
20	Arlacel 186	0,29 g
	Taurocolato de sodio	0,26 g
25	Propilenglicol	0,46 g

Para este experimento, se diluyó el preconcentrado con un tampón HEPES acuoso isotónico en vez de agua purificada. Se añadieron a la disolución resultante cantidades conocidas de agente activo radiactivo y se perfundió a través de un segmento de luz ileal aislado de longitud y diámetro conocidos. Se monitorizó la pérdida de radiactividad del lado luminal y la aparición de radiactividad en sangre mesentérica del otro lado como indicador de la absorción.

30

Detalles experimentales:

Se utilizaron ratas Sprague Dawley jóvenes adultas (275-300 g). Los procedimientos concordaron con los notificados por Winne *et al.*, "In vivo studies of mucosal-serosal transfer in rat jejunum", Naunyn-Schmeideberg's Arch. Pharmacol., 329, 70 (1985).

35

Canulación de la vena yugular: se anestesió al animal utilizando el 2% de halotano en el 98% de oxígeno a través de un vaporizador de halotano (Vapomatic, A.M. Bickford, Inc., NY). Se realizó una incisión de la vena yugular con una agua de calibre 21 y se insertó una cánula yugular que consistió en un segmento de 4 cm de tubo de Silastic conectado a tubo de polietileno en la vena yugular y se fijó con adhesivo de cianoacrilato. Para la rata donante, se extrajeron en ese momento 20 ml de sangre en presencia de heparina (1.000 unidades) y se infundió la sangre extraída a una velocidad de 0,2 ml/min a través de la vena yugular en la rata experimental para reponer la toma de muestra de sangre.

40

45

Canulación del intestino: tras anesthesiarse al animal, se mantuvo su temperatura corporal en 37°C utilizando una almohadilla térmica. Se realizó una incisión vertical en la línea media de aproximadamente 3 cm a través de la piel para exponer el intestino delgado. Se ubicó un segmento de aproximadamente 6-10 cm de íleon. Utilizando electrocauterización, se realizó una pequeña incisión en los extremos del segmento y se lavó el contenido luminal con solución salina mantenida a 37°C. Se insertaron dos piezas con muescas de 1,5 cm de tubos de Teflón en la luz intestinal en cada incisión y se tensaron utilizando seda 4-0. Se hizo pasar un tampón isotónico templado a través del intestino utilizando una jeringa de 50 ml. Se utilizaron estas cánulas de teflón para perfundir la disolución del fármaco a través del segmento intestinal aislado utilizando una bomba de jeringa.

50

55

Canulación de la vena mesentérica: entonces se canuló la vena mesentérica que drenaba sangre procedente de las vénulas de la cascada mesentérica aislada resultante utilizando un catéter i.v. de calibre 24 y se fijó en su lugar utilizando suturas de seda 4-0. Entonces se conectó la cánula a un tubo de polietileno de 25 cm de largo en el que se extrajo sangre a un vial mantenido bajo el nivel del animal. Se extrajeron muestras de sangre de manera continua a lo largo de 60 min. Se inició la infusión de sangre a través de la vena yugular para reponer la pérdida de sangre. Entonces, se sacrificó el animal mediante una inyección letal de fenobarbital tras la finalización de experimento.

60

Se realizó el experimento dos veces utilizando las composiciones de la presente invención como vehículo de fármaco, y dos veces utilizando una formulación en microemulsión de ciclosporina comercial (NeOral®). Para cada formulación, se promediaron los resultados de los dos ensayos. Se presentan los resultados de manera gráfica en la figura 1.

65

- 5 La figura 1 muestra la radiactividad acumulada ($1 \text{ Ci/cm}^2 \text{ } ^{125}\text{I}$) en sangre mesentérica como una función del tiempo, a lo largo del transcurso de 60 minutos, para las composiciones farmacéuticas de la presente invención (cuadrados rellenos) y una formulación de ciclosporina comercial (círculos rellenos). Tal como muestra la figura, la bioabsorción del agente terapéutico hidrófobo supera la de la formulación comercial en el punto de medición más temprano, y continúa hasta aumentar con relación a la formulación comercial a lo largo del transcurso del intervalo de medición. En el punto final de medición (60 min.), la bioabsorción del agente terapéutico hidrófobo de las composiciones de la presente invención supera la de la formulación comercial en casi el 100%.
- 10 La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o características esenciales. Las formas de realización son proporcionadas a título ilustrativo y no limitativo. Por tanto, el alcance de la invención está indicado por las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior. Todos los cambios comprendidos en el significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones están comprendidos en su alcance.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, que comprende:

5 (a) un agente terapéutico hidrófobo; y

(b) un vehículo que comprende

(i) por lo menos un tensioactivo hidrófilo y

10

(ii) por lo menos un tensioactivo hidrófobo,

estando presentes dichos tensioactivos hidrófilo e hidrófobo en cantidades tales que tras la dilución con una disolución acuosa a una razón de disolución acuosa con respecto a vehículo de 100:1 en peso, el vehículo forma una dispersión acuosa transparente utilizando una absorbancia inferior a aproximadamente 0,1 a una longitud de onda de 400 nm,

15

en la que la composición contiene menos del 5% de triésteres de glicerol de ácidos grasos C_6 a aproximadamente C_{25} .

20

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo hidrófobo está presente en una cantidad inferior a aproximadamente 200%, 100% o 60% en peso, con relación a la cantidad del tensioactivo hidrófilo.

25

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo hidrófilo comprende por lo menos un tensioactivo hidrófilo no iónico que presenta un valor de HLB superior o igual a aproximadamente 10.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo hidrófilo comprende por lo menos un tensioactivo iónico.

30

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, que comprende además por lo menos un tensioactivo iónico.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el tensioactivo no iónico se selecciona de entre el grupo constituido por alquilglucósidos; alquilmaltósidos; alquiltioglucoídos; glicéridos de lauril-macrogol; alquil éteres de polioxietileno; polioxietilen-alquifenoles; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-glicerol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano; copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; glicéridos de polioxietileno; polioxietilen-esteres; aceites vegetales de polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados de polioxietileno; productos de reacción de polioles y por lo menos un miembro de entre el grupo constituido por ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esterol; ésteres de azúcar; éteres de azúcar, sucroglicéridos; y mezclas de los mismos.

35

40

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el tensioactivo hidrófilo no iónico comprende un producto de reacción de un poliol y es un monoglicérido, diglicérido, triglicérido, o una mezcla de los mismos.

45

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el tensioactivo hidrófilo no iónico comprende un producto de transesterificación de un poliol y por lo menos un miembro de entre el grupo constituido por ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esterol.

50

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, en la que el poliol es glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol o una mezcla de los mismos.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el tensioactivo hidrófilo es laurato de PEG-10, laurato de PEG-12, laurato de PEG-20, laurato de PEG-32, dilaurato de PEG-32, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, oleato de PEG-20, dioleato de PEG-20, oleato de PEG-32, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, estearato de PEG-15, diestearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, dilaurato de PEG-20, trioleato de glicerilo-PEG-25, dioleato de PEG-32, laurato de glicerilo-PEG-20, laurato de glicerilo-PEG-30, estearato de glicerilo-PEG-20, oleato de glicerilo-PEG-20, oleato de glicerilo-PEG-30, laurato de glicerilo-PEG-30, laurato de glicerilo-PEG-40, aceite de palmiste-PEG 40, aceite de ricino hidrogenado-PEG-50, aceite de ricino-PEG-40, aceite de ricino-PEG-35, aceite de ricino-PEG-60, aceite de ricino hidrogenado-PEG-40, aceite de ricino hidrogenado-PEG-60, aceite de maíz-PEG-60, glicéridos de caprato/caprilato-PEG-6, glicéridos de caprato/caprilato-PEG-8, laurato de poliglicerilo-10, colesterol-PEG-30, fitosterol-PEG-25, esterol de soja-PEG-30, trioleato de PEG-20, oleato de sorbitano-PEG-40, laurato de sorbitano-PEG-80, polisorbato 20, polisorbato 80, lauril éter de POE-9, lauril éter de POE-23, oleil éter de POE-10, oleil éter de POE-20, estearil éter de POE-20, succinato de tocoferilo-PEG-100, colesterol-PEG-24, oleato de poliglicerilo-10, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de

55

60

65

sacarosa, monopalmitato de sacarosa, serie de nonilfenol de PEG 10-100, serie de octilfenol de PEG 15-100, un poloxámero, o una mezcla de los mismos.

5 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el tensioactivo hidrófilo es aceite de ricino-PEG-35, aceite de ricino hidrogenado-PEG-40, aceite de maíz-PEG-60, trioleato de glicerilo-PEG-25, glicéridos de caprato/caprilato-PEG-6, glicéridos de caprato/caprilato de PEG-8, polisorbato 20, polisorbato 80, succinato de tocoferilo-PEG-1000, colesterol-PEG-24, un poloxámero, o una mezcla de los mismos.

10 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el tensioactivo iónico se selecciona de entre el grupo constituido por sales de alquilamonio; ácidos y sales biliares, análogos y derivados de los mismos; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; derivados de glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos, y polipéptidos; lactilatos de acilo; ésteres de ácido tartárico mono- y diacetilados de mono- y diglicéridos; monoglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos; sales de alginato; alginato de propilenglicol; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitina y lisolecitinas hidrogenadas; lisofosfolípidos y derivados de los mismos; fosfolípidos y derivados de los mismos; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio y mezclas de los mismos .

20 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el tensioactivo iónico se selecciona de entre el grupo constituido por lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, 2-lactilato de estearoilo, lactilato de estearoilo, monoglicéridos succinilados, ésteres de ácido tartárico mono- y diacetilados de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos, colato, taurocolato, glicocolato, desoxicolato, taurodesoxicolato, quenodesoxicolato, glicodesoxicolato, glicokenodesoxicolato, glicocolato, tauroquenodesoxicolato, ursodesoxicolato, tauroursodesoxicolato, glicoursodesoxicolato, colilsarcosina, N-metil-taurocolato, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, laurilsulfato, teracecilsulfato, docusato, y sales y mezclas de los mismos.

30 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo hidrófobo es un compuesto o mezcla de compuestos que presenta un valor de HLB inferior a aproximadamente 10.

35 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el tensioactivo hidrófobo se selecciona de entre el grupo constituido por alcoholes; alquil éteres de polioxietileno; ácidos grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados; ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-glicerol; ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol; glicéridos de polioxietileno; derivados de ácido láctico de mono/diglicéridos; diglicéridos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitano; ésteres de ácidos grasos de sorbitano y polioxietileno; copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; aceites vegetales transesterificados; esteroleos; derivados de esteroles; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; sucroglicéridos; aceites vegetales de polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados de polioxietileno; productos de reacción de polioles y por lo menos un miembro de entre el grupo constituido por ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroleos; y mezclas de los mismos.

45 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el tensioactivo hidrófobo se selecciona de entre el grupo constituido por ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados; derivados de ácido láctico de mono/diglicéridos; ésteres de ácidos grasos de sorbitano; aceites vegetales de polioxietileno; y mezclas de los mismos.

50 17. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el éster de ácidos grasos de glicerol es un monoglicérido, diglicérido o una mezcla de los mismos.

55 18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que el ácido graso del éster de ácidos grasos de glicerol es un ácido graso C₆ a C₂₀ o una mezcla del mismo.

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el tensioactivo hidrófobo comprende un producto de transesterificación de un poliol y por lo menos un miembro de entre el grupo constituido por ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroleos.

60 20. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el poliol es polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol o una mezcla de los mismos.

65 21. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el tensioactivo hidrófobo se selecciona de entre el grupo constituido por ácido mirístico; ácido oleico; ácido láurico; ácido esteárico; ácido palmítico; estearato de PEG 1-4; oleato de PEG 2-4; dilaurato de PEG-4; dioleato de PEG-4; diestearato de PEG-4; dioleato de PEG-6; diestearato de PEG-6; dioleato de PEG-8; aceite de ricino-PEG 3-16; aceite de ricino hidrogenado-PEG 5-10; aceite

- de maíz-PEG 6-20; aceite de almendras-PEG 6-20; aceite de oliva-PEG-6; aceite de cacahuete-PEG-6; aceite de palmiste-PEG-6; aceite de palmiste hidrogenado-PEG-6; triglicérido cáprico/caprílico-PEG-4, mono-, di-, tri- y tetraésteres de aceite vegetal y sorbitol; diestearato, tetraestearato, isoestearato, oleato, caprilato y caprato de pentaeritritilo; oleato, estearato e isoestearato de poliglicerilo 2-4; pentaoleato de poliglicerilo 4-10; dioleato de poliglicerilo-3; dioleato de poliglicerilo-6; trioleato de poliglicerilo-10; diestearato de poliglicerilo-3; mono- y diésteres de propilenglicol de un ácido graso C₆ a C₂₀; monoglicéridos de un ácido graso C₆ a C₂₀; monoglicéridos acetilados; monoglicéridos acetilados de un ácido graso C₆ a C₂₀; diglicéridos de un ácido graso C₆ a C₂₀; derivados de ácido láctico de monoglicéridos; derivados de ácido láctico de diglicéridos; colesterol; fitosterol; esteroles de soja-PEG 5-20; tetraestearato y hexaestearato de sorbitano-PEG-6; tetraoleato de sorbitano-PEG-6; monolaurato de sorbitano; monopalmitato de sorbitano; mono- y trioleato de sorbitano; mono- y triestearato de sorbitano; monoisoestearato de sorbitano; sesquioleato de sorbitano; sesquiestearato de sorbitano; oleil éter de PEG 2-5; lauril éter de POE 2-4; cetil éter de PEG-2; estearil éter de PEG-2; diestearato de sacarosa; dipalmitato de sacarosa; oleato de etilo; miristato de isopropilo; palmitato de isopropilo; linoleato de etilo; linoleato de isopropilo; poloxámeros; y mezclas de los mismos.
22. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que el tensioactivo hidrófobo se selecciona de entre el grupo constituido por ácido oleico; ácido láurico; monocaprato de glicerilo; monocaprilato de glicerilo; monolaurato de glicerilo; monooleato de glicerilo; dicaprato de glicerilo; dicaprilato de glicerilo; dilaurato de glicerilo; dioleato de glicerilo; monoglicéridos acetilados; oleato de propilenglicol; laurato de propilenglicol; oleato de poliglicerilo-3; dioleato de poliglicerilo-6; aceite de maíz-PEG-6; aceite de maíz-PEG-20; aceite de almendras-PEG-20; monooleato de sorbitano; monolaurato de sorbitano; lauril éter de POE-4 ; oleil éter de POE-3, oleato de etilo; poloxámeros; y mezclas de los mismos.
23. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la dispersión acuosa transparente presenta una distribución de tamaño de partícula que presenta un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 100 nm.
24. Composición farmacéutica según la reivindicación 23, en la que la dispersión acuosa transparente presenta una distribución de tamaño de partícula que presenta un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 50 nm.
25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que la dispersión acuosa transparente presenta una distribución de tamaño de partícula que presenta un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 20 nm.
26. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la dispersión acuosa transparente presenta una absorbancia inferior a aproximadamente 0,01 a aproximadamente 400 nm cuando el vehículo se diluye con una disolución acuosa en una razón de disolución acuosa con respecto a vehículo de 100:1 en peso.
27. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente terapéutico hidrófobo presenta una solubilidad en agua intrínseca menor que aproximadamente 1% en peso a 25°C.
28. Composición farmacéutica según la reivindicación 27, en la que el agente terapéutico hidrófobo presenta una solubilidad en agua intrínseca menor que aproximadamente 0,1% en peso a 25°C.
29. Composición farmacéutica según la reivindicación 28, en la que el agente terapéutico hidrófobo presenta una solubilidad en agua intrínseca menor que aproximadamente 0,01% en peso a 25°C.
30. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente terapéutico es un fármaco, una vitamina, un complemento nutricional, un producto cosmeceútico o una mezcla de los mismos.
31. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente terapéutico es un fármaco hidrófobo polifuncional, un fármaco lipófilo, una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de los mismos o una mezcla de los mismos.
32. Composición farmacéutica según la reivindicación 30, en la que el agente terapéutico se selecciona de entre el grupo constituido por analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes contra la gota, agentes antihipertensores, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes de mejora de la disfunción eréctil, inmunosupresores, agente antiprotozoarios, agente antitiroideos, agentes ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, β-bloqueantes, agentes inotrópicos cardiacos, corticosteroides, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina H₁ y H₂, queratolíticos, agentes de regulación de lípidos, agentes antianginosos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, hormonas sexuales, estimulantes, relajantes musculares, agentes contra la osteoporosis, agentes contra la obesidad, potenciadores cognitivos, agentes contra la incontinencia urinaria, aceites nutricionales, agentes contra la hipertrofia prostática benigna, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, y mezclas de los mismos.

33. Composición farmacéutica según la reivindicación 30, en la que el agente terapéutico es tramadol, celecoxib, etodolaco, rofecoxib, oxaprozina, leflunomida, diclofenaco, nabumetona, ibuprofeno, flurbiprofeno, tetrahidrocannabinol, capsaicina, ketorolaco, albendazol, ivermectina, amiodarona, zileutón, zafirlukast, albuterol, montelukast, azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, diritromicina, rifabutina, rifapentina, trovafloxacino, baclofeno, ritanovir, saquinavir, nelfinavir, efavirenz, dicumarol, tirofibán, cilostazol, ticlopidina, clopidogrel, oprevelcina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, bupropión, clomipramina, miglitol, repaglinida, glimepirida, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, gliburida, glipizida, glibenclamida, carbamezepina, fosfenitoína, tiagabina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina, anfotericina B, butenafina, terbinafina, itraconazol, fluconazol, miconazol, ketoconazol, metronidazol, griseofulvina, nitrofurantoina, espirolactona, lisinopril, benazepril, nifedipino, nilsolidipino, telmisartán, irbesartán, eposartán, valsartán, candesartán, minoxidil, terazosina, halofantrina, mefloquina, dihidroergotamina, ergotamina, frovatriptán, pizofetin, sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, aminoglutetemida, busulfano, ciclosporina, mitoxantrona, irinotecán, etopósido, tenipósido, paclitaxel, tacrolimús, sirolimús, tamoxifeno, camptotecina, topotecán, nilutamida, bicalutamida, pseudoefedrina, toremifeno, atovacuna, metronidazol, furazolidona, paracalcitol, benzonatato, midazolam, zolpidem, gabapentina, zopiclona, digoxina, beclometasona, budesonida, betametasona, prednisolona, cisaprida, cimetidina, loperamida, famotidina, lansoprazol, rabeprazol, nizatidina, omeprazol, cetirizina, cinarizina, dexclorfeniramina, loratadina, clemastina, fexofenadina, clorfeniramina, acetretina, tazaroteno, calcipotrieno, calcitriol, Targretin, ergocalciferol, colecalciferol, isotretinoína, tretinoína, calcifediol, fenofibrato, probucol, gemfibrozilo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, tizanidina, dantroleno, dinitrato de isosorbida, un caroteno, dihidrotaquisterol, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, una fuente de ácidos grasos esenciales, codeína, fentanilo, metadona, nalbufina, pentazocina, clomifeno, danazol, deshidroepiandrosterona, medroxiprogesterona, progesterona, rimexolona, acetato de megestrol, estradiol, finasterida, mefepriestona, anfetamina, L-tiroxina, tamsulosina, metoxsaleno, tacrina, donepezilo, raloxifeno, verteporfina, sibutramina, piridostigmina, una sal farmacéuticamente aceptable, isómero de los mismos, o una mezcla de los mismos.

34. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente terapéutico hidrófobo se selecciona de entre el grupo constituido por citrato de sildenafil, amlodipino, tramadol, celecoxib, rofecoxib, oxaprozina, nabumetona, ibuprofeno, terbinafina, itraconazol, zileutón, zafirlukast, cisaprida, fenofibrato, tizanidina, nizatidina, fexofenadina, loratadina, famotidina, paracalcitol, atovacuna, nabumetona, tetrahidrocannabinol, acetato de megestrol, repaglinida, progesterona, rimexolona, ciclosporina, tacrolimús, sirolimús, tenipósido, paclitaxel, pseudoefedrina, troglitazona, rosiglitazona, finasterida, vitamina A, vitamina D, vitamina E, sales farmacéuticamente aceptable, isómeros de los mismos, y mezclas de los mismos.

35. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un solubilizante.

36. Composición farmacéutica según la reivindicación 35, en la que el solubilizante se selecciona de entre el grupo constituido por alcoholes, polioles, amidas, ésteres, éteres de propilenglicol y mezclas de los mismos.

37. Composición farmacéutica según la reivindicación 36, en la que el alcohol o poliol se selecciona de entre el grupo constituido por etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiol e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, Transcutol, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropil-metilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

38. Composición farmacéutica según la reivindicación 36, en la que la amida se selecciona de entre el grupo constituido por 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida, polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos.

39. Composición farmacéutica según la reivindicación 36, en la que el éster se selecciona de entre el grupo constituido por propionato de etilo, citrato de tributilo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de la misma, δ -valerolactona e isómeros de la misma, β -butirolactona e isómeros de la misma, y mezclas de los mismos.

40. Composición farmacéutica según la reivindicación 35, en la que el solubilizante se selecciona de entre el grupo constituido por etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiol, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, Transcutol, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropil-metilcelulosa, ciclodextrinas, propionato de etilo, citrato de tributilo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, diacetato de propilenglicol, ϵ -caprolactona e isómeros de la misma, δ -valerolactona e isómeros de la misma, β -butirolactona e isómeros de la misma, 2-pirrolidona, 2-piperidona, ϵ -caprolactama, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona, N-hidroxietil-pirrolidona, N-octilpirrolidona, N-laurilpirrolidona, dimetilacetamida, polivinilpirrolidona, glicofurol, metoxi-PEG, y mezclas de los mismos.

- 5 41. Composición farmacéutica según la reivindicación 35, en la que el solubilizante se selecciona de entre el grupo constituido por etanol, isopropanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butanodiol, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, glicofurol, Transcutol, dimetilisorbida, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropil-metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, derivados de sulfobutil éter de ciclodextrinas, propionato de etilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, triacetina, β -butirolactona e isómeros de la misma, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, N-octilpirrolidona, N-laurilpirrolidona, dimetilacetamida, polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos.
- 10 42. Composición farmacéutica según la reivindicación 35, en la que el solubilizante es triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-600, glicofurol, monoetil éter de dietilenglicol, propilenglicol, dimetilisorbida, o una mezcla de los mismos.
- 15 43. Composición farmacéutica según la reivindicación 35, en la que el solubilizante es triacetina, etanol, polietilenglicol 400, glicofurol, propilenglicol o una mezcla de los mismos.
- 20 44. Composición farmacéutica según la reivindicación 35, en la que el solubilizante está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 400%, 200%, 100%, 50%, 25% o menos en peso, basada en el peso total de los tensioactivos.
- 25 45. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un antioxidante, un conservante, un agente quelante, un modulador de la viscosidad, un regulador de la tonicidad, un aromatizante, un colorante, un odorizante, un opacificante, un agente de suspensión, un aglutinante, o una mezcla de los mismos.
- 30 46. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en forma de un preconcentrado, un preconcentrado diluido, una dispersión semisólida, una dispersión sólida o una disolución pulverizable.
- 35 47. Forma farmacéutica que comprende una cápsula rellena con la composición farmacéutica según la reivindicación 1.
- 40 48. Forma farmacéutica que comprende un vehículo microparticulado recubierto con la composición farmacéutica según la reivindicación 1.
- 45 49. Forma farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 1 formulada como una disolución, una crema, una loción, una pomada, un supositorio, una pulverización, un aerosol, una pasta o un gel.
- 50 50. Forma farmacéutica según la reivindicación 47, en la que la cápsula es una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda, una cápsula de almidón o una cápsula con recubrimiento entérico.
- 55 51. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además agua o un tampón acuoso.
52. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además una cantidad adicional de un agente terapéutico hidrófobo, no solubilizándose dicha cantidad adicional en el vehículo.
53. Composición farmacéutica, que comprende:
- (a) por lo menos un tensioactivo hidrófilo;
- (b) por lo menos un tensioactivo hidrófobo; y
- (c) un agente terapéutico hidrófobo,
- estando dicha composición farmacéutica en forma de una dispersión acuosa, transparente que contiene menos de 5% de triésteres de glicerol de ácidos grasos C_6 a aproximadamente C_{25} , y que presenta una absorbancia inferior a 0,1 a una longitud de onda de 400 nm.
54. Composición farmacéutica que comprende:
- (a) un vehículo, que comprende
- (i) por lo menos un tensioactivo hidrófilo y
- (ii) por lo menos un tensioactivo hidrófobo,

estando presentes dichos tensioactivos hidrófilo e hidrófobo en cantidades tales que tras la dilución con una disolución acuosa a una razón de disolución acuosa con respecto a vehículo de 100:1 en peso, el vehículo forma una dispersión acuosa transparente que presenta una absorbancia inferior a 0,1 a una longitud de onda de 400 nm;

5 (b) una primera cantidad de un agente terapéutico hidrófobo, solubilizándose dicha primera cantidad en el vehículo; y

(c) una segunda cantidad de un agente terapéutico hidrófobo, no solubilizándose dicha segunda cantidad en la dispersión acuosa transparente,

10 conteniendo dicha composición menos de 5% de triésteres de glicerol de ácidos grasos C₆ a aproximadamente C₂₅.

15 55. Forma farmacéutica de una composición farmacéutica que comprende: un agente terapéutico hidrófobo; y un vehículo compuesto por lo menos un tensioactivo hidrófilo y por lo menos un tensioactivo hidrófobo, estando presentes dichos tensioactivos hidrófilo e hidrófobo en cantidades tales que tras la dilución con una disolución acuosa a una razón de disolución acuosa con respecto a vehículo de 100:1 en peso, el vehículo forma una dispersión acuosa transparente que presenta una absorbancia inferior a 0,1 a una longitud de onda de 400 nm, conteniendo dicha composición menos de 5% de triésteres de glicerol de ácidos grasos C₆ a aproximadamente C₂₅, en la que la forma farmacéutica está destinada a su utilización en el tratamiento de un animal.

20 56. Forma farmacéutica para su utilización según la reivindicación 55, en la que la forma farmacéutica es una cápsula, una crema, una loción, una pomada, un supositorio, una pasta o un gel.

25 57. Forma farmacéutica para su utilización según la reivindicación 55, en la que la forma farmacéutica es administrada por vía oral, parenteral, tópica, transdérmica, ocular, pulmonar, vaginal, rectal o transmucosa.

58. Forma farmacéutica para su utilización según la reivindicación 55, en la que el animal es un mamífero.

30 59. Forma farmacéutica para su utilización según la reivindicación 58, en la que el mamífero es un ser humano.

35 60. Cápsula que contiene una composición farmacéutica que comprende (a) un agente terapéutico hidrófobo que presenta una solubilidad en agua intrínseca inferior a aproximadamente 1 por ciento en peso y está presente en una dosificación terapéuticamente eficaz para la administración oral, y (b) un vehículo compuesto por un tensioactivo hidrófilo, un tensioactivo hidrófobo, y un solubilizante seleccionado de entre el grupo constituido por alcoholes, polioles, amidas, ésteres, éteres de propilenglicol y mezclas de los mismos y está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 100% en peso con relación al peso combinado de los tensioactivos hidrófilo e hidrófobo, en la que el tensioactivo hidrófobo está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 100% en peso con relación al tensioactivo hidrófilo, y los tensioactivos hidrófilo e hidrófobo están presentes cada uno en cantidades tales que tras la dilución con una disolución acuosa a una razón de disolución acuosa con respecto a vehículo de 100:1 en peso, el vehículo forma una dispersión acuosa transparente que presenta una absorbancia inferior a aproximadamente 0,1 a una longitud de onda de aproximadamente 400 nm, y en la que la composición además está sustancialmente sin agua y en la que la composición contiene menos de 5% de triésteres de glicerol de ácidos grasos C₆ a aproximadamente C₂₅.

45 61. Cápsula según la reivindicación 60, en la que el tensioactivo hidrófobo se selecciona de entre el grupo constituido por monoglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados, monoésteres de ácidos grasos de propilenglicol, diésteres de ácidos grasos de propilenglicol, y mezclas de los mismos.

50 62. Cápsula según la reivindicación 60, en la que el solubilizante es un alcohol, un poliol o una mezcla de los mismos.

55 63. Cápsula según la reivindicación 62, en la que el solubilizante se selecciona de entre el grupo constituido por etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, Transcutol, dimetilisorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

64. Cápsula según la reivindicación 60, en la que el tensioactivo hidrófobo está presente en una cantidad inferior a aproximadamente 60% en peso con relación a la cantidad del tensioactivo hidrófilo.

60 65. Cápsula según la reivindicación 60, en la que el solubilizante está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a 25% en peso con relación al peso combinado de los tensioactivos hidrófilo e hidrófobo.

66. Forma farmacéutica según la reivindicación 50, recubierta con un recubrimiento entérico.

65 67. Cápsula según la reivindicación 60, recubierta con un recubrimiento entérico.

68. Forma farmacéutica según la reivindicación 50, en la que el agente terapéutico hidrófobo es el fenofibrato.
69. Cápsula según la reivindicación 60, en la que el agente terapéutico hidrófobo es el fenofibrato.
- 5 70. Cápsula según la reivindicación 60, en la que el agente terapéutico hidrófobo es cerivastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina o atorvastatina.

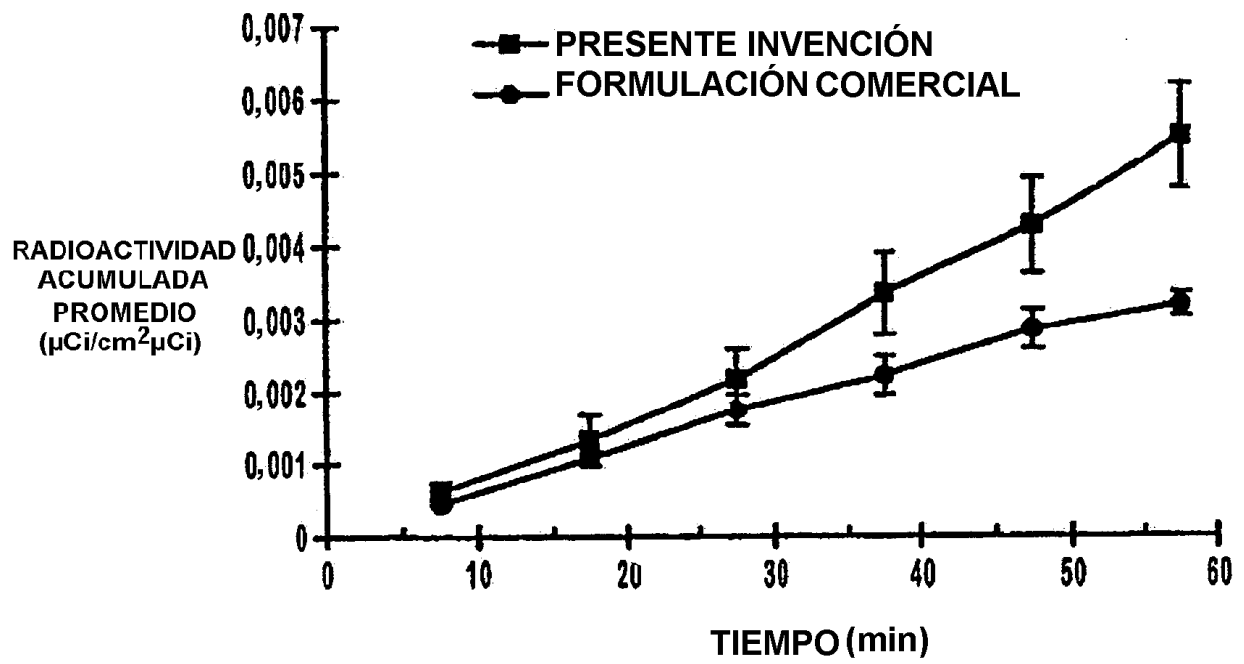


FIG. 1