

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 530**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05767909 .4**
96 Fecha de presentación: **04.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1778187**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Composiciones que forman dispersiones no laminares**

30 Prioridad:
04.08.2004 GB 0417388
23.11.2004 GB 0425754

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2012

73 Titular/es:
CAMURUS AB
Ideon Gamma 1 Sölvegatan 41
223 70 Lund, SE

72 Inventor/es:
JOHNSSON, Markus;
JOABSSON, Fredrik y
TIBERG, Fredrik

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 383 530 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 que forman dispersiones no laminares.

La presente invención se refiere a una composición anfífilica adecuada para ser usada en la preparación de formulaciones para ser administradas a sujetos humanos o animales. En particular, la presente invención se refiere a estas composiciones que son capaces de una auto-dispersión para proporcionar dispersiones de partículas no laminares de dimensiones micrométricas y sub-micrométricas.

Las formulaciones en productos anfífilicos muestran una considerable capacidad potencial en el suministro de muchas sustancias, especialmente para un suministro in vivo, al cuerpo humano o animal. Como los productos anfífilicos tienen grupos polares y apolares que se agrupan para formar zonas polares y apolares, pueden solubilizar eficazmente compuestos tanto polares como apolares. Además, muchas de las estructuras formadas por los anfífilos/estructurantes en disolventes polares y/o apolares tienen una zona muy considerable de contorno polar/apolar en la que pueden ser adsorbidos y estabilizados otros compuestos anfífilicos.

La formación de zonas no laminares en los diagramas de fases de anfífilo/agua, anfífilo/aceite y anfífilo/aceite/agua son un fenómeno bien conocido. Estas fases incluyen fases cristalinas líquidas como las fases cúbicas P, cúbica D, cúbica G y hexagonal, que son fluidas a nivel molecular pero muestran una ordenación significativa de amplia gama y la fase L3 que comprende una multiplicidad de láminas reticulares o bicapas bi-continuas interconectadas que son no laminares pero carecen de la ordenación de amplia gama de las fases cristalinas líquidas. Dependiendo de su curvatura, estas fases pueden ser descritas como normales (curvatura media hacia la zona apolar) o invertida (curvatura media hacia la zona polar). Cuando la curvatura espontánea del sistema lípido es baja, las estructuras son normalmente laminares, como las vesículas mono o multi-laminares y los liposomas y cuando la curvatura espontánea es más elevada, predominan las fases cristalinas o las fases micelares.

Las fases cristalinas líquidas no laminares y L3 son sistemas termodinámicamente estables, es decir, no son simplemente un estado meta-estable que se separa y/o reforma en forma de capas, fases laminares o similares, sino que son la forma termodinámicamente estable de la mezcla.

Los sistemas tanto laminares y los no laminares han sido investigados por sus propiedades como vehículos y/o excipientes para agentes dietéticos, cosméticos, nutricionales, de diagnóstico y farmacéuticos, pero los sistemas no laminares se cree que tienen ventajas considerables en términos de su elevada área de superficie interna y una estructura interior sintonizable de mezo-fases que dividen el espacio interior que comprende nano-dominios tanto polares como apolares. Esto ha conducido a una considerable investigación de fases no laminares, particularmente en formulaciones de liberación controlada y para solubilizar compuestos relativamente insolubles.

Con el fin de valorar la presencia de una fase cristalina líquida, la ordenación cristalina líquida anteriormente expuesta puede ser examinada mediante el uso de estudios de difracción de rayos X de ángulo pequeño, microscopía electrónica de criotransmisión (crio-TEM) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). La criot-TEM puede ser usada también para examinar e identificar otras estructuras de fases anfífilicas. Los tamaños y las distribuciones de tamaños de las partículas dispersadas pueden ser examinados mediante dispersión de la luz, particularmente mediante el uso de instrumentos de dispersión de la luz láser.

Como se expuso anteriormente, una fase en volumen no laminar es normalmente un sistema termodinámicamente estable. Además, esta fase en volumen puede ser dispersada en un disolvente polar o no polar para formar partículas de una fase no laminar (especialmente una fase cristalina) en un disolvente en volumen. Esto permite las ventajas de que las fases no laminares en volumen sean aplicadas en situaciones en las que el uso de una fase no miscible en volumen provocaría problemas, como en aplicaciones parenterales. Puede ser conseguido un control adicional de un perfil de liberación de compuestos mediante esta dispersión.

La dispersión de una fase no laminar en forma de partículas es esencial para que esta estructura de fase anfífilica sea de utilidad en ciertas aplicaciones (particularmente in vivo).

En general, la dispersión de fases no laminares requiere un aporte de energía relativamente elevado y requiere generalmente aparatos especializados. Los métodos típicos incluyen la aplicación de ultrasonidos, homogeneización y filtración a presión elevada. Ejemplos de estas partículas no laminares "producidas con energía elevada" se pueden encontrar en la bibliografía (Kamo et al., Langmuir, 2003, 19, 9191-95 and Gustafsson et al., Langmuir, 1997, 13, 6964-71).

Estos métodos de dispersión de energía elevada tienen un cierto número de desventajas. Por ejemplo, las dispersiones normalmente no pueden ser generadas en el punto de cuidado de la instalación de medición del tiempo y son necesarios métodos de fabricación especializados. Por lo tanto, estas dispersiones deben ser transportadas, manejadas y almacenadas mientras contienen hasta 99% en peso de agua. Evidentemente, esto hace que el transporte y el almacenamiento sean difíciles y significa también que las propiedades de las partículas en dispersión como el nivel de carga y el tamaño de partículas deben ser estables respecto al transporte y almacenamiento durante un periodo de tiempo considerable. Además de ello, el tiempo de fabricación y los costes son considerables.

- 5 El uso de técnicas de dispersión de energía elevada restringe también la gama de agentes activos que pueden ser incorporados en las dispersiones de partículas anfífilas no laminares. En particular, los agentes activos de cizallamiento y/o sensibles al calor como las proteínas y/o péptidos son insuficientemente robustos para permitir el uso de métodos de dispersión de energía elevada. La alternativa es añadir el agente activo después de que se forme la dispersión, que no solamente requiere tiempo sino que puede producir niveles de carga insuficientes o impredecibles.
- Un método de energía elevada para la formación de partículas dispersadas de una fase no laminar en disolventes como agua se describe en el documento US 5.531.925. Estas partículas tienen una fase cristalina líquida no laminar o L3 y una fase de superficie laminar o L3 y pueden contener también ingredientes activos.
- 10 Es evidente que existe una necesidad considerable de generar composiciones y métodos que proporcionen dispersiones de partículas de fases no laminares sin emplear métodos de dispersión de energía elevada. Sería una ventaja significativa que las partículas formadas fueran coloidales y sería también una ventaja considerable si las partículas resultantes fueran bien toleradas in vivo.
- 15 Los presentes inventores han establecido ahora que las composiciones que comprenden monoacil-lípidos, diacil-glicerolos y/o tocoferoles, agentes de fragmentación y opcionalmente agentes activos tienen la propiedad sorprendente de que forman composiciones auto-dispersantes que generan partículas de fases no laminares coloidales tras ser expuestas a condiciones acuosas sin requerir el uso de técnicas de energía elevada.
- En un primer aspecto, la invención proporciona por tanto una composición como se reivindica en la reivindicación 1 de la presente memoria descriptiva.
- 20 En un aspecto preferido, la invención proporciona una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 de la presente memoria descriptiva.
- Es una ventaja apreciable de la presente invención que se pueden formar dispersiones de partículas no laminares sin necesidad de métodos de fragmentación de energía elevada o una instalación especializada. Esto permite la formación de la dispersión en el momento y el lugar necesarios, como en el punto de cuidado.
- 25 En otro aspecto, la invención proporciona por tanto un método para la formación de una dispersión de partículas no laminares, comprendiendo dicho método las etapas indicadas en la reivindicación 13 de la presente memoria descriptiva.
- En un aspecto adicional, el componente b) es al menos un diacil-glicerol.
- 30 Las partículas no laminares formadas mediante la auto-dispersión de las composiciones de la presente invención son también una composición única y, por tanto, forman un aspecto adicional de la invención.
- En un aspecto adicional, la presente invención proporciona por tanto partículas no laminares coloidales como se indica en la reivindicación 15 de la presente memoria descriptiva.
- En un aspecto preferido, el componente b) es al menos un diacil-glicerol.
- 35 Las composiciones de la presente invención son altamente adecuadas para permitir la preparación de dispersiones coloidales fuera de una instalación de fabricación dedicada, como en el punto de cuidado. Esto ofrece ventajas en el caso de que el agente activo pueda no ser estable en solución o dispersión durante períodos largos o si hay cualquier preocupación sobre la estabilidad del tamaño de partículas de la dispersión en almacenamiento. Estas dispersiones de tipo "preparadas a demanda" son muy fácilmente suministradas en la forma de un estuche de ensayo que contiene los elementos esenciales necesarios para la preparación de la dispersión.
- 40 Todavía, en otro aspecto, la invención proporciona por tanto un estuche de ensayo para la preparación de una dispersión de partículas no laminares como se indica en la reivindicación 18 de la presente memoria descriptiva.
- En un aspecto preferido, el componente b) es al menos diacil-glicerol.
- 45 Los estuches de ensayo adecuados pueden incluir, opcionalmente, artículos como al menos un recipiente adecuado para llevar a cabo la preparación de la dispersión (por ejemplo, un tubo re-sellable de capacidad adecuada que pueda ser agitado manualmente), al menos un fluido acuoso (preferentemente presurizado) adecuado para ser usado en la preparación de la dispersión (por ejemplo, solución salina isotónica para inyección y/o instrucciones relativas a la preparación de la dispersión. El agente activo, cuando está presente puede ser formulado con los componentes anfífilos o puede estar presente como un compartimento separado para su inclusión cuando se prepare la dispersión.
- 50 Las composiciones de la invención serán formuladas deseablemente con un agente activo, como se indica con posterioridad en la presente memoria descriptiva. Cuando este agente activo es un fármaco, agente de diagnóstico, vacuna, agente profiláctico o componente farmacéutico activo similar entonces, en un aspecto adicional, la presente

invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una composición de la invención, al menos un agente activo y, opcionalmente al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Mediante la expresión "auto-dispersante", como se usa en la presente memoria descriptiva se indica una composición que no requiere la presencia de disolventes orgánicos (hidrotropos) o técnicas de energía elevada como homogeneización, ultrasonidos o agitación mecánica vigorosa con el fin de crear una dispersión coloidal. Una composición puede ser considerada "auto-dispersante" si la composición exenta de disolvente es capaz de formar una dispersión de partículas no laminares con una distribución de tamaños monomodal con un tamaño medio no mayor que 5 μm y una amplitud de la distribución de no más de 3 μm en la mitad de la altura mediante un método que comprende formar una solución al 5% p en un fluido acuoso (como agua o un tampón acuoso) y agitar durante hasta 12 horas hasta 350 rpm.

Aunque las composiciones de la presente invención pueden contener disolventes/hidrotropos, la presencia de estos agentes no es necesaria para la auto-dispersión. Por tanto, las composiciones son todas capaces de una auto-dispersión en ausencia de cualquier disolvente o hidrotropo, incluso si estos agentes son incluidos en las composiciones por otras razones (como para proporcionar una composición líquida conveniente).

15 La expresión "auto-dispersante" indica una auto-dispersión a partir de un sólido en volumen o mezcla lípida líquida o solución (por ejemplo, con hasta 15%, preferentemente hasta 10% en peso de disolvente añadido) pero no abarca la auto-dispersión en la que una mezcla de lípidos ha sido previamente fragmentada usando hidrotropos o una técnica de energía elevada y posteriormente secada en forma de polvo finamente dividido de forma que cada partícula se forma fácilmente para una rehidratación. Las composiciones de la invención son "auto-dispersantes" en cuanto que poseen inherentemente las propiedades necesarias para generar una dispersión coloidal, como se indicó anteriormente. Por tanto, las composiciones en volumen que consisten, por ejemplo, en partículas de tamaño micrónico revestidas no son "capaces de una auto-dispersión" a menos que las partículas puedan ser creadas mediante auto-dispersión, como se describe en la presente memoria descriptiva, seguida de secado. Las composiciones anteriormente conocidas usan hidrotropos y/o técnicas de energía elevadas seguidas de secados y estas composiciones por tanto, no son capaces de una auto-dispersión.

Se ha conocido en la técnica proporcionar composiciones auto-dispersantes que generan partículas de fase ampliamente laminar y/o micelar y se ha conocido también, como se expuso anteriormente, proporcionar fases no laminares en volumen que pueden ser dispersadas mediante un aporte de una energía significativa, como en la forma de una fuerza de cizallamiento, extrusión a presión elevada o ultrasonidos. Se ha mostrado también que las partículas no laminares dispersadas pueden ser obtenidas incluyendo un co-disolvente/hidrotropo como etanol en la mezcla de lípidos y diluyendo posteriormente la mezcla en forma de una solución acuosa (Spicer et al., Langmuir, 2001, 17, 5748-56). La auto-dispersión en el presente contexto, sin embargo, no requiere la presencia de ningún disolvente ni el uso de ningún método de energía elevada.

Las composiciones no laminares típicas anteriormente conocidas no son tratadas mediante homogeneización, ultrasonidos o hidrotropos simplemente para acelerar el procedimiento de dispersión, sino porque son inherentemente incapaces de una auto-dispersión. Incluso aunque las técnicas anteriormente conocidas para producir dispersiones no laminares emplean energías elevadas o hidrotropos, continúan produciendo una cantidad significativa de partículas laminares (vesiculares) (véase, por ejemplo, Spicer anteriormente citado) y normalmente dan lugar también a distribuciones de tamaños amplias y/o escasamente definidas (como distribuciones bi o multimodales y/o cantidades de partículas macroscópicas, por ejemplo partículas mayores que 100 μm). Además de ello, la estabilidad en almacenamiento de las dispersiones no laminares producidas por energía elevada o hidrotropos previamente conocidas es generalmente baja. En estas dispersiones anteriores, el tamaño medio de partículas y/o la amplitud de la distribución del tamaño y/o el comportamiento de fases de las partículas no es estable en almacenamiento. Esto es especialmente así en el caso de partículas hexagonales invertidas no laminares dispersadas (Kamo et al., Langmuir, 2003, 19,9191-95).

Como se ilustra en el ejemplo comparativo 11 de la presente memoria descriptiva, las composiciones anteriormente conocidas no forman dispersiones de partículas bien definidas no laminares de tamaño de tipo coloidal en ausencia de técnicas de energía elevada y/o hidrotropos. Sin embargo, las presentes composiciones permiten las ventajas de que sean accesibles partículas de fase no laminar (en particular partículas de fase hexagonal invertida no laminar) sin necesidad de energías elevadas, una instalación especializada y/o co-disolventes/hidrotropos. Además de ello, las composiciones generan distribuciones de tamaños de partículas reproducibles y fiables dentro del tamaño de partículas coloidal, que son altamente estables en almacenamiento.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "no laminar" se usa para indicar una fase cristalina líquida norma o invertida (como una fase cúbica o hexagonal) o la fase L3 o cualquier combinación de las mismas, en oposición a estructuras laminares como vesículas/liposomas. Cuando una partícula se describe que tiene una fase o forma no laminar, esto indica que al menos la zona interna de la partícula debe adoptar esta forma. Las partículas generalmente tendrán dos zonas distintas, una zona interna y una zona de superficie circundante. La zona de la superficie, incluso en una partícula "no laminar" a menudo será laminar o cristalina y puede ser cualquier fase que varíe desde una fase cristalina altamente ordenada o cristalina líquida hasta una fase fluida virtualmente carente

de orden. Por el contrario, una partícula "laminar", como se describe en la presente memoria descriptiva, es una partícula que tiene un disolvente, en lugar de una zona de núcleo no laminar. En un aspecto alternativo pero menos preferido, no laminar, como se usa en la presente memoria descriptiva, se puede referir también a estructuras de fases micelares normales y/o invertidas.

- 5 Es preferido que las composiciones de la presente invención formen partículas de fases no laminares invertidas y es más preferido que las composiciones formen partículas de fases cristalinas líquidas invertidas como una fase cristalina líquida cúbica o hexagonal invertida. Como la estructura de fase no laminar forma una auto-dispersión en un fluido acuoso, es evidente que esta estructura de fase debe estar en equilibrio o casi con la fase de disolvente en volumen. Esto está representado normalmente por la presencia de una zona multi-fases en el diagrama de fases con una fase no laminar que coexiste con una fase de disolvente en volumen. Esto se refleja claramente en la estabilidad de las dispersiones, como se expone con posterioridad en la presente memoria descriptiva.

- 10 Es una característica altamente ventajosa de la presente invención que las composiciones pueden ser escogidas para proporcionar partículas cristalinas líquidas hexagonales invertidas estables en una dispersión coloidal. Las partículas coloidales hexagonales invertidas son generadas de forma menos común con mezclas anfífilas conocidas y se han demostrado pocas dispersiones estables de estas partículas. Los ejemplos posteriores demuestran que la presente invención proporciona no solamente partículas cristalinas líquidas hexagonales, sino estas dispersiones que tienen distribuciones de tamaños de partículas coloidales estrechas y son estables en un almacenamiento prolongado.

- 15 En algunas circunstancias, las composiciones de la presente invención se auto-dispersarán para formar partículas parcialmente no laminares y partículas parcialmente laminares y/o micelares, pero más de un 50% del anfífilo se dispersará para ser comprimido en estructuras no laminares. Es preferido que al menos un 70% del anfífilo se forme mediante auto-dispersión de las composiciones de la presente invención en forma de partículas no laminares, más preferentemente al menos un 75% y lo más preferentemente al menos un 85% del anfífilo se auto-dispersa para ser comprimido en partículas no laminares.

- 20 Como se indicó anteriormente, las composiciones de la presente invención se auto-dispersarán para proporcionar partículas con una distribución de tamaños monomodal y un tamaño medio de partículas de no más de 5 μm . Es preferido que este tamaño medio de partículas sea de no más de 2 μm y es preferido que sea de no más de 1 μm . La amplitud de la distribución del tamaño de partículas es también de no más de 3 μm en la mitad de la altura, más preferentemente de no más de 1 μm y lo más preferentemente una amplitud de no más de 0,5 μm a la mitad de la altura. Estas partículas pueden ser consideradas coloidales y son adecuadas para una administración (en forma de una dispersión en un fluido adecuado) directamente a un sujeto, como mediante inyección intravenosa. Si hay cualquier proporción significativa de partículas por encima de aproximadamente 8 μm , entonces la administración de estas dispersiones a la corriente sanguínea de un sujeto puede provocar reacciones peligrosas como un embolismo. Se cree que es una propiedad única y altamente ventajosa de las propiedades de la presente invención el que se puedan dispersar espontáneamente para proporcionar partículas en el intervalo del tamaño de partículas coloidales micrónico o sub-micrónico, sin partículas detectables por encima de 8 μm y, en algunos casos, sin partículas detectables con tamaños por encima de 1 μm . Una distribución estrecha del tamaño de partículas predecible es ventajosa en todas las vías de administración (por ejemplo, oral, nasal, bucal, etc) para proporcionar un control sobre el transporte y la liberación de los agentes activos.

- 25 Los componentes para ser usados en las composiciones de la presente invención incluyen a) al menos un monoacil-lípido, b) al menos un diacil-glicerol, al menos un tocoferol o sus mezclas y c) al menos un agente de fragmentación, como se expone en las reivindicaciones anejas. En un aspecto preferido, el componente b) comprende o consiste en al menos un diacil-glicerol.

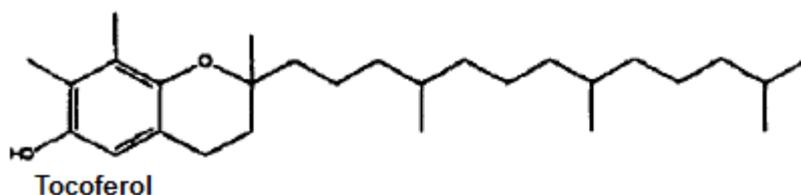
- 30 Como componente a) de las composiciones de la presente invención se emplea un monoacil-lípido como se expone en las reivindicaciones anejas. Las especies preferidas de estos lípidos incluyen monoacil-oligogliceroles como mono- o preferentemente di-, tri- o tetra-gliceroles y ésteres de ácidos grasos de glicerilo pegilados, así como ácidos grasos pegilados. En todos estos casos, las cadenas de acilo/ácido graso tendrán normalmente 12 a 22 átomos de carbono y 0, 1, 2, o 3 insaturaciones. Los grupos acilo/ácido graso preferidos incluyen, por ejemplo, grupos lauroilo (C12:0), miristoilo (C14:0), palmitoilo (C16:0), fitanoilo (C16:0), palmitoleoilo (C16:1), estearoilo (C18:0), oleoilo (C18:1), elaidoilo (C18:1), linoleoilo (C18:2), linolenoilo (C18:3), araquidonoilo (C20:4), behenoilo (C22:0), en los que CX:Y indica una cadena hidrocarbonada que tiene X átomos de carbono e Y insaturaciones. Los monoacil-lípidos específicos particularmente preferidos incluyen monooleato de diglicerol (DGMO), monolinoleato de diglicerol (DGML) y (5)-gliceril-monooleato de polietilenglicol (TMGO-5).

- 35 El componente a) forma una fase micelar o preferentemente laminar tras entrar en contacto con agua. Esto puede ser ensayado añadiendo agua al material, equilibrando la muestra y determinando seguidamente la(s) fase(s) presente(s) en la muestra mediante dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS). Es preferido que el componente de monoacilo forme una fase laminar tras entrar en contacto con agua. Como un ejemplo, el DGMO forma una fase laminar que absorbe un máximo de aproximadamente 40% p de agua.

Como componente b) de las composiciones de la invención se emplea diacil-glicerol, un tocoferol o sus mezclas, como se expone en las reivindicaciones anejas. El componente de diacil-glicerol es preferido como parte o la totalidad del componente b) y puede ser de diacil-lípidos simétricos o no simétricos y cada grupo de ácido graso puede ser saturado o insaturado. Los diacil-gliceroles preferidos incluyen aquellos con grupos acilos que tienen cada uno 12 a 22 átomos de carbono y 0, 1 2 o 3 insaturaciones. Los grupos acilos preferidos incluyen, por ejemplo, lauroilo (12:0), miristoilo (C14:0), palmitoilo (C16:0), fitanoilo (C16:0), palmitoleoilo (C16:1), estearoilo (C18:0), oleoilo (C18:1), elaidoilo (C18:1), linoleoilo (C18:2), linoleoilo (C18:3), araquidonoilo (C20:4), behenoilo (C22:0), en los que CX:Y indica una cadena hidrocarbonada que tiene X átomos de carbono e Y insaturaciones. Un diacil-glicerol particularmente preferido es dioleato de glicerol (GLO).

5
10
15

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "un tocoferol" se usa para indicar el tocoferol lípido no iónico, a menudo conocido como vitamina E y/o cualesquiera sales y/o análogos adecuados del mismo. Los más preferidos de los tocoferoles son el propio tocoferol, que tiene la estructura posterior. Evidentemente, particularmente cuando este es purificado a partir de una fuente natural, puede haber una pequeña proporción de un "contaminante" que no es de tocoferol, pero esto no será suficiente para alterar las ventajosas propiedades de auto-dispersión y/o el comportamiento de fases de la composición. Normalmente, un tocoferol contendrá no más de 10% de compuestos análogos que no son de tocoferol, preferentemente no más de 5% y lo más preferentemente no más de 2% en peso.



20
25

El componente b) forma normalmente fases cristalinas líquidas invertidas, como fases cúbicas o hexagonales invertidas o una fase L2 líquida tras entrar en contacto en agua. El componente b) puede ser también un aceite (especialmente con actividad superficial) que virtualmente no absorba agua. Nuevamente, este puede ser ensayado mediante SAXS (véase lo que antecede) o determinado mediante inspección visual por alguien experto en la técnica. Es preferido que el diacil-glicerol y/o el tocoferol formen una fase aceitosa o L2 tras entrar en contacto con agua. Como un ejemplo, el GDO absorbe muy poco agua y se separa en forma de un material aceitoso cuando entra en contacto con agua.

Como componente c) está un anfífilo como se expone en las reivindicaciones anejas, capaz de servir como un agente de fragmentación con los componentes a) y b) seleccionados. Un agente de fragmentación es un agente (puro o mezclado) que permite que la composición que comprende los componentes a) y b) se auto-disperse para formar partículas no laminares, como se indica en la presente memoria descriptiva.

30

Hay un cierto número de clases moleculares diferentes que son adecuadas como agentes de fragmentación en la presente invención. Estas incluyen:

35
40

1) Agentes polímeros: poloxámeros (preferentemente Pluronic® F127, Pluronic® F68, Pluronic® F108 Pluronic® L44), 2-metacrililoietil-fosforilcolina, copolímeros de bloques de metacrilato de n-butilo, (como PUREBRIGHT MB-37-50T y PUREBRIGHT MB-37-100T de la empresa NOF Corp.), ésteres de ácidos grasos de sorbitán pegilados (polisorbatos, particularmente Polisorbato 80), tensioactivos pegilados (por ejemplo, Solutol HS15 de la empresa BASF), derivados de aceite de ricino pegilados (por ejemplo, Cremophor EL, Cremophor RH40), ácidos grasos pegilados (por ejemplo, PEG-oleato), fosfolípidos pegilados (que incluyen DOPE-PEG (2000), DOPE-PEG(5000) y DSPE-PEG(5000)), poliglicerina (PG)-fosfolípidos (como DSPE-PG, por ejemplo, SUNBRIGHT DSPE-PG8G de la empresa NOF Corp., DOPE-PG), oligoalquilsorbitoles pegilados (como PEG-60 sorbitol tetraoleato, por ejemplo, GO-460V de la empresa Nikko Chemicals), ésteres de ácidos gliceril-grasos pegilados (por ejemplo, TMGO-15 (Nikko Chemicals)), tocoferoles pegilados como succinato de d-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS (Eastman)) y alquil-éteres pegilados;

2) Tensioactivos de polioles: ésteres alquílicos derivados de azúcares (como laurato de sacarosa y oleato de sacarosa), alquil-éteres derivados de azúcares (por ejemplo, octil-glucósido);

45

3) Proteínas: incluidas caseína, caseinato de sodio y lisozima;

4) Tensioactivos aniónicos: carboxilatos o ácidos grasos (especialmente oleato de sodio, palmitato de sodio, estearato de sodio o miristato de sodio), alquil-sulfatos (como dodecil-sulfato de sodio (SDS)); y

5) Tensioactivos catiónicos: sales de alquil-amonio (incluido bromuro de dodecil-trimetil-amonio (DTAB), bromuro de cetil-trimetil-amonio (CTAB) y cloruro de oleil-amonio).

La mayoría de los componentes c) forman fases micelares normales (L1) tras entrar en contacto con agua en exceso. Sin embargo, los componentes no necesitan formar micelas para funcionar como agentes de fragmentación. El funcionamiento eficaz de un agente de fragmentación será fácilmente ensayado por un experto en la técnica preparando composiciones apropiadas y realizando ensayos sencillos, como se ilustra en los ejemplos de la presente memoria descriptiva.

Los componentes a), b) y c) estarán presentes en las siguientes proporciones (en las que a, b y c son los pesos de los componentes a), b) y c) respectivamente); $a/(a+b)$ es entre 0,2 (por ejemplo 0,3 y 0,9 (por ejemplo 0,8) y $c/(a+b+c)$ es entre 0,01 y 0,3 (o corresponden apropiadamente a la totalidad o parte del componente a) en que el componente a) incluye un agente de fragmentación). Las composiciones dentro de este intervalo tienen una tendencia elevada a auto-dispersarse bajo condiciones relativamente suaves, sin requerir un aporte de energía elevada. Es preferido con el fin de proporcionar una auto-dispersión más fácil y un mayor control del tamaño de partículas que las proporciones de a), b) y c) sea tal que $a/(a+b)$ sea entre 0,25 (por ejemplo, 0,35) y 0,80 (por ejemplo 0,75), más preferentemente de 0,35 (por ejemplo 0,4) a 0,75 (por ejemplo 0,65) y $c/(a+b+c)$ sean entre 0,03 y 0,25 (por ejemplo 0,2) (en que a, b y c son los pesos de los componentes a), b) y c), respectivamente).

Las composiciones de la presente invención pueden comprender también un agente activo y/o otros componentes anfífilos. Por ejemplo, pueden ser incluidos lípidos/ácidos grasos cargados (especialmente aniónicos) de forma que pueden ser obtenidos niveles de carga superiores de agente activo (por ejemplo, un péptido catiónico, por ejemplo, octreótido). Ejemplos de tipos de componentes adicionales son lípidos o tensioactivos cargados (por ejemplo dioleilfosfatidilglicerol (DOPG), ácido oleico (OA), dioleiltrimetilamonio-propano (DOTAP)) y modificadores de superficies polímeros.

Los modificadores de superficies polímeros preferidos incluyen copolímeros de poli(óxido de etileno) y lípidos derivados con poli(óxido de etileno), polisacáridos (como quitosano), polisacáridos hidrófobamente modificados y proteínas anfífilas. Los poloxámeros son particularmente adecuados como los componentes polímeros ya que son lípidos sustituidos con PEG como PEG-gliceroldiolato, PEG-dioleilfosfatidil-etanolamina (en particular DOPE-PEG 2000 y DOPE-PEG-5000) o PEG-dioleoilfosfatidil-serina. Los agentes polímeros adecuados incluyen también tetraoleato de PEG-sorbitol (Nikko), colesterol-pululano (NOF) y copolímeros de bloques de 2-metacrililoxitilfosfatidilcolina y metacrilato de n-butilo (PUREBRIGHT MB-37-50T y PUREBRIGHT MB-37-100T de la empresa NOF).

Las composiciones de la invención pueden ser sólidas, por ejemplo composiciones de polvos o pueden ser composiciones precursoras de líquidos o anfífilo puro y agente activo (más excipientes opcionales) sin necesidad de ningún disolvente o hidrotropo. En una realización preferida, las presentes composiciones se proporcionan como formulaciones exentas de disolvente para una dispersión antes de la administración o para una administración directa en forma exenta de disolvente. Esto tiene ventajas en conveniencia y facilidad de administración así como de evitar una administración innecesaria de disolvente orgánico.

En una realización alternativa, las composiciones líquidas de la invención pueden ser preparadas como mezclas de disolventes. Estos precursores líquidos comprenderán los componentes a, b, c, un co-disolvente y opcionalmente un agente activo. Los precursores líquidos que contienen un agente activo pueden ser introducidos, por ejemplo, en capsulas y, debido a la capacidad de auto-dispersión de la composición, se forman partículas no laminares cuando entran en contacto con el fluido gastrointestinal. Análogamente, puede ser proporcionado un precursor líquido en una ampolla para una dispersión en un fluido (por ejemplo, solución salina isotónica) antes de la inyección.

Los co-disolventes generalmente deben ser miscibles, al menos en alguna medida con agua y deben ser tolerables en la aplicación en la que se use la composición (por ejemplo, biotolerables). Son preferidos los disolventes orgánicos que tienen 1 a 6 átomos de carbono y, preferentemente, al menos un sustituyente de oxígeno y sus polímeros solubles en agua. Las clases adecuadas de co-disolventes son los alcoholes (incluidos polioles), cetonas, ésteres, éteres y sus polímeros. Los co-disolventes típicos son etanol, N-metil-2-pirrolidona (NMP), propilenglicol, dimetilacetamida (DMA), glucofurool, transcutool, PEG400 y glicerol añadido hasta aproximadamente 15%, preferentemente hasta aproximadamente 10% (en peso) de lípido total.

En una realización alternativa adicional, la invención proporciona composiciones sólidas o semi-sólidas (por ejemplo, un gel o sólido céreo) que pueden ser preparadas mediante el uso de un agente polímero en las composiciones de la invención. Estos precursores sólidos o semi-sólidos comprenden composiciones de la invención como se describen en la presente memoria descriptiva y, adicionalmente al menos un agente solidificante polímero. Normalmente, estas composiciones comprenden los componentes a, b, c, un agente polímero, opcionalmente un co-disolvente y opcionalmente un agente activo. Los precursores sólidos o semi-sólidos son normalmente licuables por calor y pueden ser introducidos, por ejemplo en capsulas o ser moldeados, etc. Debido a la capacidad de auto-dispersión de las composiciones, se forman partículas no laminares cuando entran en contacto con el fluido gastrointestinal. El agente solidificante polímero es preferentemente un polímero biotolerable, que tiene preferentemente un punto de fusión entre 35 y 100°C, más preferentemente 40-95°C y lo más preferentemente 45-90°C. Un agente polímero particularmente preferido es polietilenglicol (PEG) con un peso molecular en el intervalo de 950-35.000, lo más preferentemente de 1.000 a 10.000. El PEG 4000 es un ejemplo altamente preferido.

Como las composiciones de la presente invención son auto-dispersantes, no es necesario que sean administradas en la forma de una dispersión y, de hecho, no hace falta que hayan sido previamente dispersadas antes de la administración. Las composiciones pueden ser administradas convenientemente como una composición en volumen en forma sólida o líquida concentrada (por ejemplo, un polvo, comprimido, polvo, sólido (semi-sólido) o cápsula rellena de líquido) en lugar de en forma de una dispersión, al mismo tiempo que se mantiene una elevada eficacia de transporte asociada con las dispersiones coloidales que son seguidamente generadas mediante dispersión in vivo en el fluido corporal. Por tanto, la administración en volumen fragmentará y se dispersará en forma de una distribución altamente uniforme de partículas micrónicas y sub-micrónicas que son eficazmente transportadas a los sitios de acción. Además de ello, la estructura no laminar de las partículas generadas mediante esta dispersión in vivo pueden proporcionar un control sobre la liberación de agente activo y una eficaz dirección a diana y suministro a través membranas biológicas. En una realización, las composiciones de la presente invención son formuladas por tanto para que comprendan al menos 50% en peso de una formulación farmacéutica de la que no más de un 10% en peso es el contenido total de disolvente orgánico (que incluye cualquier disolvente presente en la composición) y el resto son agentes de formulación no disolventes. La expresión "agentes de formulación" que se usa en la presente memoria descriptiva indica agentes que no tienen ningún efecto farmacéutico significativo en las cantidades usadas, sino que son farmacéuticamente aceptables y útiles para formular las composiciones de la invención en forma de productos farmacéuticos. Ejemplos de estos agentes incluyen excipientes, encapsulantes, revestimientos, colorantes, sabores, agentes aglutinantes, ajustadores del pH, modificadores de tonicidad y similares.

Los agentes activos adecuados para ser incluidos en las composiciones de la presente invención incluyen fármacos y vacunas humanos y veterinarios, agentes de diagnóstico, agentes activos "alternativos" como aceites esenciales vegetales, extractos o aromas, agentes cosméticos, nutrientes, complementos dietéticos, etc.

Ejemplos de fármacos adecuados incluyen agentes antibacterianos como β -lactamas o antibióticos de péptidos macrocíclicos, agentes fúngicos como macrólidos de polienos (por ejemplo, anfotericina B) o antifúngicos de azoles, fármacos anticancerígenos y/o antivirales como análogos de nucleósidos, vaclitaxel y sus derivados, antiinflamatorios como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos cardiovasculares que incluyen agentes para disminuir el colesterol y disminuir la presión sanguínea, analgésicos, antidepresivos que incluyen inhibidores de la absorción de serotonina, vacuna y moduladores óseos. Los agentes activos particularmente adecuados incluyen anestésicos como propofol, hormonas y derivados de hormonas como testosterona y derivados de testosterona (por ejemplo, un decanoato de testosterona), agentes anticancerígenos como paclitaxel y docetaxel; inmunosupresores como ciclosporina, tracolimus, o agentes activos sirolimus y péptidos como somatostatina y sus análogos (por ejemplo, octreótido).

Los agentes de diagnóstico incluyen compuestos marcados de radionúclidos y agentes de contraste que incluyen agentes mejoradores del contraste de rayos X, ultrasonidos y RMI. Los nutrientes incluyen vitaminas, coenzimas, complementos dietéticos, etc. Los agentes activos para ser usados en la presente invención generalmente no serán ninguno de los componentes a), b) o c) como se describe en la presente memoria descriptiva.

Es una característica particular de la presente invención que no son necesarias técnicas de energía elevada con el fin de formar dispersiones de partículas no laminares a partir de las composiciones de la invención. Como consecuencia, pueden ser incluidos agentes activos sensibles al calor y/o al cizallamiento cuando estos pueden no ser adecuados para la formulación en partículas no laminares dispersadas que se forman mediante métodos anteriores.

En una realización, las composiciones y partículas de la invención incluyen por tanto al menos un agente activo sensible a la temperatura y/o sensible al cizallamiento. Los agentes sensibles a la temperatura pueden ser considerados que son los que al ser expuestos a temperaturas de 70°C o más durante 20 minutos o más, en condiciones acuosas, dan lugar a una pérdida de al menos del 10% de la actividad biológica original. Los péptidos y proteínas son los agentes activos más comunes que son sensibles a la temperatura y, por tanto, estos forman agentes activos preferidos para ser usados en la invención, particularmente en esta realización. Los agentes activos sensibles al cizallamiento serán normalmente proteínas grandes y de múltiples subunidades que resultan descompuestas por condiciones de cizallamiento elevado.

Por tanto, los agentes activos preferidos incluyen fármacos humano y veterinarios seleccionados entre el grupo que consiste en péptidos como hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y sus fragmentos, angiotensina y sus péptidos relacionados, anticuerpos y sus fragmentos, antígenos y sus fragmentos, péptidos natriuréticos auriculares, péptidos bioadhesivos, bradiquininas y sus péptidos relacionados, péptido T y sus calcitoninas péptidas relacionadas y sus péptidos relacionados, fragmentos de proteínas receptoras de la superficie celular, péptidos quimiotácticos, ciclosporinas, citoquinas dinorfinas y sus péptidos relacionados, endorfinas y sus fragmentos de p-lidotropina, encefalina y sus proteínas relacionadas, inhibidores de enzimas, fragmentos de fibronectina y sus péptidos relacionados, péptidos gastrointestinales, péptidos liberadores de hormona del crecimiento, péptidos inmunoestimuladores, insulinas, análogos de insulina y factores del crecimiento de tipo insulina, interleucinas, hormonas de liberación de hormona luteinizante (LHRH) y sus péptidos relacionados, hormonas estimuladoras de melanocitos y sus péptidos relacionados, péptidos relacionados con señales de localización nuclear, neurotencinas y sus péptidos relacionados, péptidos neurotransmisores, péptidos opioides, oxitocinas, vasopresinas y sus péptidos

relacionados, hormona paratiroide y sus fragmentos, proteínas quinasas y sus péptidos relacionados, somatostatinas y sus péptidos relacionados (por ejemplo, octreótido), sustancia P y sus péptidos relacionados, factores del crecimiento transformadores (TGF) y sus péptidos relacionados, fragmentos de factor de necrosis tumoral, toxinas y toxoides y péptidos funcionales como péptidos anticancerígenos que incluyen angiostatinas, péptidos antihipertensores, péptidos anti-coaguladores de la sangre y péptidos antimicrobianos; seleccionados entre el grupo que consiste en proteínas como inmunoglobulinas, angiogeninas, proteínas morfogénicas óseas, quimioquinas, factores de estimulación de colonias (CSF), citoquinas, factores de crecimiento, interferones, interleucinas, lecitinas, factores inhibidores de leucemia, factores de células madres, factores de crecimiento transformadores y factores de necrosis tumoral; seleccionados entre el grupo que consiste en fármacos antivirales, esteroidales y antiinflamatorios (SAID), fármacos antiinflamatorios no esteroidales (NSAID), antibióticos, antifúngicos, antivirales, vitaminas, hormonas, ácido retinoico y derivados de ácido retinoico (incluida tretinoína), prostaglandinas, prostaciclina, fármacos anticancerígenos, fármacos antimetabólicos, mióticos, colinérgicos, antagonistas adrenérgicos, anticonvulsivos, agentes anti-ansiedad, tranquilizantes, antidepresivos, anestésicos, analgésicos, esteroides anabólicos, estrógenos, progesteronas, glicosaminoglicanos, polinucleótidos, inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus y sirolimus) e inmonoestimuladores, fármacos cardiovasculares que incluyen agentes de disminución de lípidos y agentes de disminución de la presión sanguínea, moduladores óseos, vacunas, adyuvantes de vacunas, inmunoglobulinas y antisueros; agentes de diagnóstico; agentes cosméticos; agentes protectores solares y de auto-bronceado, nutrientes; complementos dietéticos, herbicidas, plaguicidas y repelentes. Otros ejemplos de agentes activos se pueden encontrar, por ejemplo, en la publicación de Martindale, The Extra Pharmacopoeia.

El fluido acuoso citado en la presente memoria descriptiva para ser puesto en contacto con las composiciones de la presente invención puede ser agua o cualquier otra solución acuosa adecuada o una mezcla que incluya, por ejemplo, soluciones portadoras farmacéuticamente aceptables. Las soluciones adecuadas incluyen tampones y soluciones isotónicas para inyección, por ejemplo, solución salina al 0,9% y pH aproximadamente fisiológico. Estos fluidos son altamente adecuados para preparar una dispersión en el punto de cuidado y pueden ser incluidos en el estuche de ensayo de la invención.

En una realización preferida, el fluido puede ser un fluido corporal como sangre o fluido gastrointestinal (GI). En esta realización, la composición es administrada como una mezcla de lípido/agente activo, opcionalmente con un co-disolvente o un agente polímero para hacerla líquida o sólida (semi-sólida) o para mejorar las propiedades de viscosidad. Los co-disolventes adecuados se exponen con anterioridad en la presente memoria descriptiva.

En una realización preferida de la invención, las partículas de la invención (que se cita en la presente memoria descriptiva que incluyen las partículas formadas y que se pueden formar mediante el método de la invención) son esencialmente estables en términos tanto de comportamiento de fases como de distribución del tamaño de partículas en almacenamiento durante al menos 10 días a 4°C y/o a temperatura ambiente. Esto es una ventaja considerable sobre las dispersiones anteriormente conocidas de partículas no laminares (que requieren una fragmentación de energía elevada o hidrotropos) ya que estas dispersiones conocidas normalmente no son estables en almacenamiento durante más de un período de tiempo corto (por ejemplo, unos pocos días, véase, por ejemplo, la referencia de Kamo que antecede). Es preferido que las partículas anfífilicas de la invención sean estables en almacenamiento durante al menos 1 o 2 meses, preferentemente al menos 3 meses y, más preferentemente, al menos 6 meses a 4°C y a temperatura ambiente.

Es una ventaja particular de las partículas y dispersiones de la invención que son estables en almacenamiento a 4°C, ya que este es el estado de almacenamiento refrigerado típico que se practica y recomienda para muchos agentes y preparaciones biológicamente activos. Las partículas no laminares anteriormente conocidas (especialmente hexagonales invertidas) son incluso menos estables a 4°C que a temperatura ambiente y, por tanto, son inadecuadas para generar formulaciones para un almacenamiento refrigerado. En particular, las dispersiones no laminares basadas en monooleato de glicerol (GMO) anteriormente conocidas son generalmente inestables a 4°C.

Una distribución de tamaños de partículas se puede considerar esencialmente estable en almacenamiento si el tamaño promedio (medio) de partículas es de no más del doble durante el período de almacenamiento. Preferentemente, el tamaño medio debe aumentar no más de un 50% y, más preferentemente no más de un 20% durante el período de almacenamiento. Análogamente, la amplitud de distribución de la altura media debe aumentar preferentemente en no más de 50%, más preferentemente en no más de 20% y lo más preferentemente no más de 10% durante el período de almacenamiento. Cuando una distribución es monomodal, debe permanecer preferentemente monomodal durante el período de almacenamiento. En una realización altamente preferida, la distribución del tamaño de partículas de las composiciones de la invención se debe alterar en tamaño de partículas medio y amplitud de la distribución del tamaño de partículas a una altura media en no más de 10% y permanecer monomodal en almacenamiento durante los períodos anteriormente indicados.

Es particularmente importante en el caso de las dispersiones coloidales para ser usadas en una administración intravenosa o intra-arterial que la distribución del tamaño de partículas sea estable en almacenamiento. Una composición que contiene incluso un componente relativamente pequeño de partículas no coloidales puede provocar un embolismo o unas velocidades al menos impredecibles tras una administración directa a la corriente

sanguínea. Análogamente, la liberación controlada de un agente activo puede depender de una distribución fiable del tamaño de partículas en una composición para una administración por cualquier otra vía. Los productos farmacéuticos, de diagnósticos y veterinario son también deseablemente estables en almacenamiento durante varios meses o el coste y la disponibilidad del producto se verán significativamente afectados. La invención mejora así significativamente la capacidad potencial de un agente activo formulado en una dispersión de partículas no laminares que forma un producto seguro y disponible.

Es adicionalmente importante que la estructura de fase de la partícula en dispersión permanezca estable en almacenamiento de forma que la velocidad de vibración de cualquier agente activo pueda ser eficazmente prevista. En una realización preferida, las partículas de la invención permanecen de forma no laminar tras un almacenamiento durante los períodos anteriormente expuestos. Mediante “permanece en una estructura no laminar” se quiere indicar que no más de un 10% de las partículas no laminares deben adoptar una estructura de fase laminar o micelar en almacenamiento, preferentemente no más de 5% y más preferentemente no más de 2%. En algunos casos, la proporción de partículas no laminares puede incluso aumentar en almacenamiento.

Las dispersiones formadas o que se pueden formar a partir de las composiciones de la presente invención son adicionalmente destacables en cuanto que pueden formar y permanecer establemente como dispersiones en fluidos acuosos a concentraciones de lípidos sorprendentemente elevadas. Normalmente, se forman dispersiones de lípidos no laminares y permanecen estables, si es que lo hacen, a concentraciones muy bajas de anfífilos totales. La concentración máxima normal es frecuentemente de 1-2% en peso de anfífilo en agua, de forma que un 5-6% es una concentración inusualmente elevada. Por el contrario, las dispersiones formadas por medio de la presente invención pueden ser estables en fluidos acuosos a concentraciones hasta 10% p, preferentemente hasta 15% p y más preferentemente hasta 20% p de anfífilo total en agua. Mediante “estable” se quiere indicar que es estable en el tamaño de partículas y en el comportamiento de fases, como se expone en la presente memoria descriptiva.

El monoacil-lípido a) comprende o consiste en componentes que, en forma pura generan una fase micelar o preferentemente laminar tras entrar en contacto con agua. El monoacil-lípido más comúnmente usado para la formación de fases no laminares en volumen o dispersadas es el monooleato de glicerol (GMO). Este monoacil-lípido puede ser usado en las composiciones de la presente invención, pero no es adecuado para esta realización porque forma una fase cristalina líquida cúbica cuando el compuesto puro es expuesto al agua.

Las partículas anfífilas de la presente invención son no laminares y se forman o se pueden formar mediante la auto-dispersión de las composiciones de la invención. Sin embargo, a continuación de la formación de estas partículas, la dispersión puede ser adicionalmente tratada mediante un cierto número de vías, dependiendo de la aplicación deseada.

En una realización de la invención, las partículas formadas o que se pueden formar a partir de la composición de la invención pueden ser concentradas y/o secadas y/o conjuntamente fundidas con agentes polímeros adecuados para proporcionar una dispersión concentrada, un polvo “seco” o una matriz sólida (semi-sólida, por ejemplo, gel o sólido céreo). Las técnicas adecuadas para la concentración, secado y preparación de un sólido (semi-sólido) incluyen ultrafiltración, evaporación de disolvente, liofilización, secado por aspersión y fusión conjunta de los componentes anfífilos con un agente polímero (por ejemplo, polietilenglicol (PEG)) u otro agente adecuado seguido de enfriamiento para formar un precursor sólido (semi-sólido).

Cuando se generan polvos “secos”, estos pueden estar completa o esencialmente exentos de disolvente acuoso o pueden continuar o contener algo de disolvente como parte del núcleo estructurado de las partículas. Cuando se separa la totalidad o la mayor parte del disolvente acuoso, las partículas resultantes pueden perder su estructura no laminar, pero esto se regenerará tras un contacto con un fluido acuoso. Estos polvos son capaces de regenerar partículas anfífilas de la invención y, por lo tanto, formar un aspecto adicional de la misma. El secado se puede realizar preferentemente en presencia de al menos un agente protector y/o al menos un agente para ayudar a la re-suspensión del polvo resultante. Los agentes adecuados son bien conocidos e incluyen azúcares y polímeros hidrófilos como polivinilpirrolidona o polietilenglicol.

Los polvos generados a partir de las composiciones de la presente invención son por sí mismos composiciones de la invención porque comprenden mezclas anfífilas y son “capaces de una auto-dispersión”. En uso, un polvo seco micronizado puede no ser necesario para auto-dispersarse porque esta dispersión se puede llevar a cabo ya antes de procedimiento de secado o durante el mismo. En este polvo, las partículas pueden estar presentes individualmente, por ejemplo, en una matriz de una sustancia como trehalosa. Las mezclas anfífilas que forman las partículas, sin embargo, son inherentemente capaces de dispersarse con una fragmentación a energía elevada y sin necesidad de hidrotropos y, por tanto, son composiciones de la invención. Esto entra en contraste con las composiciones de polvos conocidas que deben ser generadas mediante el uso de energías elevadas y/o hidrotropos y comprenden composiciones anfífilas que son incapaces de una auto-dispersión. Los precursores de polvos generados a partir de las composiciones de la presente invención son altamente adecuados para una administración nasal mediante inhalación del polvo. Este polvo puede ser también opcionalmente mezclado con polvos portadores o excipientes si es necesario.

Las composiciones (por ejemplo, composiciones sólidas y/o semi-sólidas o líquidas con o sin un co-disolvente), dispersiones, partículas y/o materiales secos de la invención pueden ser formuladas en cualquier forma adecuada para el suministro a un paciente. Esto incluye dispersiones pre-formuladas (por ejemplo, en recipientes esterilizados listos para la administración) y dispersiones concentradas para una dilución antes del uso, polvos para suspensión o administración directa (por ejemplo, mediante inhalación), polvo, sólido (semi-sólido) o cápsulas rellenas de líquidos, comprimidos, comprimidos revestidos, supositorios, geles, cremas, ungüentos y otras composiciones tópicas como gotas oculares, pulverizaciones (como pulverizaciones para la piel, boca o nasales, por ejemplo, pulverizadores de bombeo o pulverizadores de aerosol), gamuzas, parches, pastas y enjuagues bucales. Los vehículos y excipientes adecuados para ser usados en estas formulaciones son bien conocidos en la técnica relevante.

Las composiciones de la invención son adecuadas también como portadoras de agentes no farmacéuticos como aceites esenciales, perfumes, aromas, etc. Las formulaciones y aplicaciones adecuadas para los mismos son también conocidas e incluyen aplicaciones cosméticas y domésticas que incluyen tratamientos de la piel (solos o cuando son formulados con al menos un agente activo cosmético, perfume, etc.), limpiadores/aseadores personales como aseadores para la piel, uñas, cara o boca, absorbedores para toxinas internas o externas como bálsamos o suspensiones destoxicantes, polvos/líquidos de lavado doméstico o personal, geles de baño/ducha, líquidos limpiadores, pulverizaciones, geles o espumas y aceites de baño.

Una etapa de tratamiento preferida adicional que se puede llevar a cabo en las partículas anfífilas formadas o que se pueden formar mediante una auto-dispersión de las composiciones de la invención es una etapa de tratamiento con calor. En este caso, una dispersión de partículas anfífilas es calentada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 75 a 200°C, preferentemente 90 a 140°C y durante 1 minuto a 4 horas, generalmente entre 10 minutos y 1 hora y posteriormente es enfriada a temperatura ambiente. Los efectos de esta etapa de tratamiento con calor son varios, pero incluyen la conversión de una proporción incluso mayor de partículas en una fase no laminar y/o el estrechamiento de la distribución del tamaño de partículas. El tratamiento con calor mejora también la estabilidad en almacenamiento de las partículas en dispersión, tanto en términos de su comportamiento de fases como en su distribución del tamaño de partículas.

La etapa de tratamiento con calor anteriormente descrita se puede usar también para mejorar la carga de agentes activos en las partículas dispersadas en almacenamiento de la invención. En esta realización, el agente activo debe ser tolerante al calor y se disuelve en el medio acuoso en el que las partículas están dispersadas. La dispersión es seguidamente tratada como se describió anteriormente y el agente activo es así incorporado en las partículas. Estas partículas son altamente estables y pueden ser posteriormente tratadas mediante cualquier método adecuado, incluidos los descritos en la presente memoria descriptiva, en forma de cualquier formulación apropiada.

Los agentes activos que son adecuados para cualquier realización de la invención, pero son particularmente adecuados para una carga de contenido mediante tratamiento con calor que incluye esteroides, fármacos básicos escasamente solubles, fibrinas, estatina, dipinas y azoles. Ejemplos específicos preferidos de estos incluyen progesterona, testosterona, sinvastatina, lovastatina, mifedipina, felodipina, micardipina, nimodipina, itraconazol, fluconazol, niconazol, econazol, boriconazol, clotrimazol, cetoconazol, fluevestrant, fenofibrato, octreótido, undecanoato, estradiol, cortisona, hidrocortisona, 11-hidroxiprogesterona, clofibrato, genfibrocilo, besafibrato o fibrofibrato.

Las partículas basadas en anfífilos de la invención (que incluyen las que se forman o se pueden formar a partir de las composiciones de la invención) pueden ser también deseablemente modificadas con un agente de actividad superficial (especialmente un polímero), por ejemplo, un almidón o derivado de almidón, un copolímero que contiene residuos de óxido de alquileo (como copolímeros de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno), derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc.) o sus derivados hidrófobamente modificados injertados, goma arábiga, ácidos poliacrílicos hidrófobamente modificados o poliacrilatos, etc. El polímero con actividad superficial puede ser usado también para proporcionar un efecto funcional sobre la superficie de las partículas, por ejemplo, con el fin de unir selectivamente o dirigir a diana las partículas a su sitio de acción deseado. En particular, los polímeros como los ácidos poliacrílicos, ácidos hialunóricos o quitosanos pueden ser usados para proporcionar partículas adhesivas a mucosidades. Estas partículas, por tanto, tenderán a permanecer localizadas, aumentando así el control espacial sobre la liberación de agente activo. Las composiciones de la invención que comprenden estas partículas modificadas en la superficie forman una realización adicional de la invención.

Una ventaja adicional y sorprendente de las partículas formadas mediante la presente invención es que sirven para aumentar el transporte de agentes activos a través de barreras biológicas como la barrera sanguínea del cerebro y/o las paredes del GIT (tracto gastrointestinal). Por tanto, la presente invención proporciona también un método para aumentar la biodisponibilidad de un agente activo administrable por vía oral y/o aumentar la eficacia de un agente activo que tiene un sitio de acción en el cerebro. Este método comprende formular el(o los) agente(s) activo(s) apropiado(s) en composiciones, dispersiones y/o partículas de la presente invención y administrar posteriormente los mismos al sujeto. La presente invención puede proporcionar composiciones con propiedades mejoradas para atravesar la barrera sanguínea/cerebral (véase el ejemplo 17) y con una biodisponibilidad oral aumentada de al menos 5 veces, preferentemente 10 veces la biodisponibilidad oral del agente activo en solución salina (véase el

ejemplo 20). Además, puede proporcionar una biodisponibilidad aumentada de las sustancias activas (especialmente las escasamente solubles) incluso en comparación con productos de referencia (disponibles en el comercio (véase el ejemplo 18). Evidentemente, esta biodisponibilidad aumentada sobre las preparaciones comerciales existentes ofrece ventajas considerables.

- 5 Muchos agentes activos que incluyen los descritos en la presente memoria descriptiva son administrables por vía oral y/o podrían ser administrados por vía oral por medio de la presente invención. Ejemplos de agentes activos que tienen un sitio de acción en el cerebro incluyen agentes anti-infecciosos para tratar infecciones cerebrales (por ejemplo, antifúngicos y/o antibióticos anti-bacterianos) y fármacos que actúan directamente sobre el sistema nervioso que incluyen analgésicos (especialmente analgésicos opioides/narcóticos), anestésicos, agentes para controlar el estado de ánimo como antidepresivos y tratamientos de trastornos cerebrales como la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, análogos de dopamina), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Alzheimer y cánceres del cerebro (por ejemplo, agentes anticancerígenos como derivados de taxol). El uso de las composiciones de la invención (con agentes activos apropiados) en el tratamiento de estados como dolor, depresión, trastornos cerebrales o cánceres/tumores cerebrales y su uso en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de estos estados, por tanto, forman aspectos adicionales de la invención.

10 Las composiciones de la presente invención son altamente eficaces para el suministro de agentes activos, especialmente agentes farmacéuticos como fármacos y agentes de diagnóstico. En otros aspectos, la invención proporciona así métodos para solubilizar, encapsular, proteger y/o estabilizar al menos un agente activo, comprendiendo dicho método la formulación del agente activo en forma de una composición como se describe en la presente memoria descriptiva. Todos estos métodos proporcionan mejoras en su(s) respectivo(s) parámetro(s) con relación al mismo agente preparado en forma de una formulación en ausencia de las composiciones de la presente invención. Normalmente, esta formulación comparativa será la formulación farmacéutica estándar para ese componente activo.

15 Las composiciones de la presente invención son también altamente eficaces para suministrar agentes activos a sujetos in vivo. En particular, las composiciones pueden servir para mejorar el efecto de un agente activo asegurando que una mayor proporción de la dosis administrada tiene efecto en el sitio de acción con relación a otras formulaciones. En un aspecto adicional, la invención proporciona así un método para aumentar la absorción, penetración, transporte, tiempo de circulación, duración de la acción, eficacia, índice terapéutico, biodisponibilidad, conveniencia del paciente y/o cumplimiento del paciente, para un agente farmacéuticamente activo, comprendiendo dicho método administrar dicho agente activo en forma de una composición o formulación de la presente invención, como se describe en la presente memoria descriptiva. Estos métodos permitirán generalmente que se use una dosis reducida de agente activo o permitirán que una dosis particular sea administrada con una frecuencia menor una eficacia mayor. Además, incluso cuando se aplique una dosis o régimen de dosificación similar, las composiciones de la invención pueden continuar teniendo ventajas. En aspectos adicionales, la invención proporciona así métodos para proporcionar un perfil farmacocinético más terapéutico, niveles reducidos de excipientes y/o un perfil de seguridad mejorado para un agente farmacéuticamente activo, comprendiendo dichos métodos formular y/o administrar dicho agente activo en forma de una formulación como se describe en la presente memoria descriptiva.

20 La presente invención se ilustrará seguidamente mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitativos y las figuras anejas, en las cuales;

- 25 la Figura 1 muestra el diagrama de fases de la mezcla ternaria DGMO/GDO/agua a 25°C.

la Figura 2 muestra una micrografía electrónica de crio-transmisión de una muestra auto-dispersada de DGMO/GDO/Pluronic® F127

la Figura 3 muestra las distribuciones de tamaños de partículas de una muestra de DGMO/GDO/ Pluronic® F127 auto-dispersada antes y después del tratamiento con calor.

- 30 La Figura 4 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de una muestra de DGMO/GDO/polisorbato 80 auto-dispersada.

La Figura 5 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de una muestra de DGMO/GDO/polisorbato 80 auto-dispersada antes y después del tratamiento con calor.

- 35 La Figura 6 muestra micrografías electrónicas de crio-transmisión de una muestra auto-dispersada de DGMO/GDO/polisorbato 80 después de un tratamiento con calor

La Figura 7 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de una muestra de DGMO/GDO/OA/Pluronic® F127 auto-dispersada antes y después del tratamiento con calor.

La Figura 8 muestra micrografías electrónicas de crio-transmisión de una muestra auto-dispersada de DGMO/GDO/OA/Pluronic® F127 antes y después del tratamiento con calor.

La Figura 9 muestra la distribución del tamaño de partículas de una muestra de DGMO/GDO/DOPG/Pluronic® F127 auto-dispersada.

La Figura 10 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de una muestra de DGMO/GDO/Pluronic® F127 auto-dispersada antes y después del tratamiento con calor.

- 5 La Figura 11 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de una muestra de DGMO/GDO/GO/460 UV auto-dispersada antes y después del tratamiento con calor.

La Figura 12 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de una muestra de DGMO/GDO/polisorbato 80 auto-dispersada concentrada (20% p) antes y después la filtración.

- 10 La Figura 13 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de una muestra de DGMO/GDO/OA/Pluronic® F127 auto-dispersada después de un almacenamiento durante 2 meses a 4°C y 25°C.

La Figura 14 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de una muestra de DGMO/GDO/polisorbato 80 auto-dispersada después de un almacenamiento durante 6 meses a 25°C.

La Figura 15 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de una muestra de GMO/Pluronic® F127 no auto-dispersada.

- 15 La Figura 16 muestra las distribuciones del tamaño de partículas de muestras de DGMO/GDO/polisorbato 80 auto-dispersadas con un contenido variable de propofol.

La Figura 17 muestra micrografías electrónicas de crio-transmisión de una muestra de DGMO/GDO/polisorbato 80 auto-dispersada (100 mg de anfifilo/ml) que contiene 20 mg de propofol/ml.

- 20 La Figura 18 muestra la concentración en plasma a lo largo del tiempo para propofol administrado en una dispersión de nanopartículas no laminares o en forma del producto disponible en el comercio Propofol Fresenius Kabi.

La Figura 19 muestra la concentración de testosterona en plasma a lo largo del tiempo para las muestras de referencia Undestor Testocaps y el undecanoato de testosteronas en nanopartículas no laminares, respectivamente.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Identificación de zonas de fases no laminares

- 25 El comportamiento de fases del sistema ternario DGMO/GDO/agua (DGMO; monooleato de diglicerol, RYLO® PG 29, y GDO; dioleato de glicerol; EMULSIFIER TS-PH 008; DANISCO, Dinamarca) se determinó usando dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS) combinados con observaciones entre polarizadores cruzados. Las muestras se prepararon mezclando los componentes lípidos en las proporciones correctas en viales de vidrios pequeños y añadiendo posteriormente agua (normalmente los pesos de las muestras eran de 1 g). Los viales se sellaron
30 inmediatamente y las muestras se equilibraron mediante centrifugación repetida y posteriormente se almacenaron durante al menos 2 semanas antes de las mediciones de SAXS. Los resultados se recogen en el diagrama de fases mostrado en la Figura 1. Esta figura muestra tres zonas de fase cristalina líquida no laminar (Ic): La fase hexagonal invertida (H_{II}) y las dos fases cúbicas continuas Q^{224} y Q^{230} . Se identificó una fase no laminar adicional como la fase L_2 micelar invertida líquida. A contenidos de DGMO por encima de 75% (porcentaje en peso con respecto a GBO),
35 se forma una fase laminar (L_α). La fase H_{II} existe a relaciones en peso de DGMO/GDO entre aproximadamente 65/35 y 40/60 y a contenidos de agua iguales o mayores a 5% p. De forma importante, la fase H_{II} no laminar y la fase Q^{224} cúbica no laminar coexisten con una fase acuosa diluida en la esquina acuosa del diagrama de fases. Este comportamiento es comúnmente necesario para la formación de dispersiones de partículas de fase It no laminares.

Ejemplo 2 - Nano partículas de fase invertida no laminar

- 40 2.1 Preparación de una dispersión no laminar

Se formó una dispersión de partículas no laminares (>70% en peso de anfifilo) y laminares < 30% en peso de anfifilo) mezclando 0,60 g de DGMO y 0,40 g de GDO. Los componentes se mezclaron molecularmente calentando durante 5 minutos a 70°C y centrifugando. La materia fundida líquida homogénea (0,80g) se añadió gota a gota a una solución que contenía 0,08 g de Pluronic® F127 (BAFF, EE.UU.) en 39,2 g de agua desionizada. La dispersión
45 grosera resultante se colocó en una mesa vibratoria (350 rpm) y se agitó durante 12 horas para proporcionar una dispersión homogénea blanda.

- El tamaño de partículas se midió usando difracción láser (Coulter LS230). La distribución de tamaños se encontró que era estrecha y monomodal. Una imagen crio-TEM de la dispersión se muestra en la Figura 2 y las partículas con estructuras internas densas (oscuras) de la fase cristalina líquida invertida pueden ser observadas juntamente con algunas partículas laminares (vesículas).
50

2.2 Tratamiento con calor

Se llevó a cabo un ciclo opcional de tratamiento con calor sobre la dispersión preparada en el ejemplo 2.1

- 5 Una muestra de la dispersión generada en el ejemplo 2.1 (25 ml) se trató en autoclave (125°C, 20 minutos) y se enfrió a temperatura ambiente. La distribución del tamaño de partículas se estrechó y cuando se examinó mediante crio-TEM, una proporción aún mayor de las partículas mostró un carácter no laminar (fase hexagonal invertida interna). La distribución del tamaño de partículas antes y después del tratamiento se muestra en la Figura 3.

Componentes:

- a DGMO
- b GBO
- 10 c Pluronic® F127

Formulación	a:b:c	abc %p	Medio	Agua % p	Fase anterior	Temp. °C	Tiempo min	Fase posterior
I	54,5:36,4:9,1	2,2	Agua desionizada	97,8	hex. inv./lam*	125	20	hex. inv.**

* hex. inv./lam = partículas hexagonales invertidas mixtas (>70% en peso de anfifilo) y laminares (<30% en peso de anfifilo)

** hex. inv. = partículas hexagonales invertidas (>90% en peso de anfifilo)

Ejemplo 3 - Composición adicional

- 15 El efecto de añadir otro agente estabilizante se consideró preparando una segunda composición mediante el método del ejemplo 2.1. Se mezclaron molecularmente DGMO (1,40 g), GDO (1,15 g) y polisorbato 80 (P80; Apoteket, Suecia) (0,46 g) calentando durante 5 minutos a 70°C y centrifugando. La materia fundida lípida homogénea (2,0 g) se añadió gota a gota a 38,0 g de agua desionizada. La dispersión grosera resultante se puso en una Mesa vibratoria y se agitó durante 12 hora para proporcionar una dispersión homogénea blanca.
- 20 El tamaño de partículas se midió difracción Láser (Coulter SS230). La distribución de tamaños se encontró que era estrecha y monomodal como se indica en la Figura 4.

Componentes:

- a DGMO
- b GDO
- 25 c Polisorbato 80

Formulación	a:b:c	abc % p	Medio	Agua % p	Fase después de agitar
II	46,5:38,2:15,3	5	Agua desionizada	95	No laminar*

* no laminar =partículas con estructura interna desordenada que consisten en una multiplicidad de bicapas conectadas (>90% en peso de anfifilo).

Ejemplo 4 - Composición adicional

- 30 Se preparó una dispersión que consistía en DGMO (2,125 g), GDO (2,125 g) y P80 (0,75 g) en 95,0 g de agua desionizada según los métodos de los Ejemplos 2.1 y 2.2. Las distribuciones de tamaños obtenidas antes y después del tratamiento con calor eran ambas estrechas y monomodales, como se indica en la figura 5. La muestra tratada con calor se investigó usando crio-TEM. Las imágenes de crio-TEM se muestran en la Figuras 6a y 6b y ponen de manifiesto claramente la formación de nanopartículas no laminares de tamaño uniforme que contienen una estructura interna desordenada de multiples bicapas conectadas.

Componentes:

- a DGMO
- b GDO
- c Polisorbato 80

Formulación	a:b:c	abc %p	Medio	Agua % p	Fase anterior	Temp. °C	Tiempo min	Fase posterior
III	42,5/42,5/15,0	5	Agua desionizada	95	no lam.*	125	20	no lam.*

5 * no lam. =partículas no-laminares con estructura interna desordenada que consisten en una multiplicidad de bicapas conectadas (>90% en peso de anfifilo).

10 Esta composición particular es también adecuada para preparar un precursor líquido de la dispersión de fase no laminar. Se usaron los mismos componentes en las mismas relaciones. Los componentes se mezclaron molecularmente calentando a 40°C durante 15 minutos y centrifugando. La formulación líquida se dispersó seguidamente en agua (5% p de anfifilo) con agitación suave, dando lugar a una dispersión blanca lechosa de partículas de fase no laminar. La formulación precursora líquida se reforzó también con 10% en peso de co-disolvente (por ejemplo, etanol, N-metil-2-pirrolidona (NMP), propilenglicol, PEG 400 o glicerol) y posteriormente se dispersó en agua (anfifilo al 5% p) con agitación suave dando lugar a una dispersión blanca lechosa de partículas de fase Ic no laminar.

Ejemplo 5 - Composición adicional: con inclusión de componente aniónico (ácido graso)

15 Se preparó una dispersión que consistía en DGMO (2,98 g), GDO (2,0 g), ácido oleico (OA; Apoteket, Suecia) (0,13 g) y Pluronic® F127 (0,553 g) en 100,0 g de agua desionizada según los métodos de los ejemplos 2.1 y 2.2. Las distribuciones de tamaños obtenidas antes y después del tratamiento con calor eran ambas monomodales pero la muestra tratada con calor mostró una distribución más estrecha, como se indica en la Figura 7. El tratamiento con calor estuvo acompañado también de una proporción aumentada de partículas con carácter no laminar, como se puso de manifiesto mediante crio-TEM. Las imágenes de crio-TEM obtenidas a partir de la muestra antes y después del tratamiento se muestran en la Figura 8. La estructura hexagonal invertida se observa claramente con las partículas en las imágenes de crio-TEM y transformadas de Fourier rápidas (FFT) de la estructura interna que indican una separación hexagonal de aproximadamente 58 Å (±5 Å) [5,8 nm (± 0,5 nm)].

Componente:

- 25 a1 DGMO
- a2 OA
- b GDO
- c Pluronic® F127

Formulación	a1:a2:b:c	a1a2bc %p	Medio	Agua % p	Fase anterior	Temp. °C	Tiempo min	Fase posterior
IV	52,6:2,3:35,3:9,8	5,4	Agua desionizada	94,6	hex. rev./lam.*	125	20	hex. rev.**

30 * hex. rev./lam. = partículas hexagonales invertidas mixtas (>70% en peso de anfifilo) y laminares (<30% en peso de anfifilo)

** hex. inv. = partículas hexagonales invertidas (>90% en peso de anfifilo)

Ejemplo 6 - composición adicional: con inclusión de fosfolípidos aniónicos

35 Se preparó una dispersión que consistía en DGMO (0,150 g), GDO (0,100 g), DOPG (dioleoil-fosfatidilglicerol; Avanti Polar Lipids, EE.UU.) (0,007 g) y Pluronic® F127 (0,0282 g) en 4,75 g de agua desionizada según el método del ejemplo 2.1. Las distribución de tamaños obtenida después de agitar era estrecha monomodal, como se indica en la Figura 9.

Componentes:

a1 DGMO

a2 DOPG

b GDO

5 c Pluronic® F127

Formulación	a1:a2:b:c	a1a2bc %p	Medio	Agua % p	Fase después de agitar
V	52,6:2,3:35,3:9,8	5,4	Agua desionizada	94,6	hex. rev.*

* hex. rev./lam. = partículas hexagonales invertidas mixtas (>70% en peso de anfilo) y laminares (<30% en peso de anfilo)

Ejemplo 7 - Composición adicional

10 Se preparó una dispersión que consistía en DGML (monolinoleato de diglicerol; EMULSIFIER TSPH 038; DANISCO, Dinamarca) (1,50 g), GDO (1,00 g) y Pluronic® F127 (0,277 g) en 47,5 g de agua desionizada según los métodos de los ejemplos 2.1 y 2.2. Las distribuciones de tamaños obtenidas antes y después del tratamiento eran ambas monomodales, pero la muestra tratada con calor contenía partículas más grandes y mostró una distribución más estrecha, como se indica en la Figura 10. El tratamiento con calor estuvo acompañado también de una proporción aumentada de partículas con carácter no laminar, como se puso de manifiesto mediante crio-TEM.

15 Componentes:

a DGML

b GDO

c Pluronic® F127

Formulación	a:b:c	abc %p	Medio	Agua % p	Fase anterior	Temp. °C	Tiempo min	Fase posterior
VI	54,0:36,0:10,0	5,5	Agua desionizada	94,5	hex. inv./lam.*	125	20	hex. inv.**

20 * hex. inv./lam. = partículas hexagonales invertidas mixtas (>70% en peso de anfilo) y laminares (<30% en peso de anfilo)

** hex. inv. = partículas hexagonales invertidas (>95% en peso de anfilo)

Ejemplo 8 - Composición adicional

25 Se preparó una dispersión que consistía en DGMO (1,50 g), GDO (1,0 g) y GO-460V (PEG-60-tetraoleatode sorbitol; Nikko Chemicals, Japón) (0,361 g) en 47,5 g de agua desionizada según los métodos de los ejemplos 2.1 y 2.2. Las distribuciones de tamaños obtenidas antes y después del tratamiento con calor fueron ambas monomodales, pero la muestra tratada con calor mostró una distribución más estrecha, como se indica en la Figura 11.

Componentes:

a DGMO

b GDO

30 c GO-460V

Formulación	a:b:c	abc %p	Medio	Agua % p	Fase anterior	Temp. °C	Tiempo min.	Fase posterior
VII	52,4:35,0:12,6	5,7	Agua desionizada	94,3	hex. inv./lam.*	125	20	hex. inv.*

* hex. inv./lam = partículas hexagonales invertidas mixtas (>80% en peso de anfilo) y laminares (<20% en peso de

anfifilo)

** hex. inv. = partículas hexagonales invertidas (>95% en peso de anfifilo)

5 Esta composición particular es también adecuada para preparar un precursor líquido de la dispersión de fase hexagonal invertida. Se usaron los mismos componentes en las mismas relaciones con la adición de 10% en peso de un co-disolvente (por ejemplo etanol, N-metil-2-pirrolidona (NMP), propilenglicol, PEG 400, glicerol). La formulación líquida se dispersó seguidamente en agua (anfifilo al 5% p) con agitación suave, dando lugar a una dispersión blanca lechosa de partículas de fase hexagonal principalmente invertida.

Ejemplo 9 - Preparación de una dispersión no laminar concentrada y estable.

10 Se preparó una dispersión que consistía en DGMO (2,55 g), GDO (2,55 g) y P80 (0,9 g) en 24,0 g de agua desionizada según el método del ejemplo 2.1. La dispersión blanca lechosa homogénea obtenida se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. Las distribuciones de tamaños obtenidas antes y después de la filtración fueron estrechas y monomodales, como se indica en la Figura 12. La dispersión de fase no laminar no concentrada se encontró que era estable en almacenamiento a temperatura ambiente durante al menos 2 meses.

Componentes:

- 15 a DGMO
b GDO
c Polisorbato 80

Formulación	a:b:c	abc %p	Medio	Agua % p	Fase después de agitar
VIII	42,5:42,5:15,0	20	Agua desionizada	80	no laminar*

*no lam. = partículas no laminares con estructura interna desordenada que consisten en bicapas múltiplemente conectadas (>90% en peso de anfifilo)

20 Ejemplo 10 - Estabilidad en almacenamiento

25 Se preparó una dispersión que consistía en DGMO (2,98 g), GDO (2,0 g), ácido oleico (OA) (0,13 g) y Pluronic® F127 (0,553 g) en 100,0 g de agua desionizada según el método del ejemplo 2.1. La dispersión se dividió en dos tandas y se almacenó a 25°C y 4 °C. La distribución del tamaño de partículas se midió a intervalos regulares se encontró que era congruente con la distribución de tamaños original durante al menos dos meses de almacenamiento a 4°C y 25°C, indicando una excelente estabilidad coloidal y en almacenamiento. No se pudieron observar cambios de la relación de partículas no laminares a laminares (mediante crio-TEM) durante el almacenamiento. Las distribuciones de los tamaños de partículas de la dispersión original y después de un almacenamiento durante 2 meses a 4°C y 25°C se muestran en la Figura 13.

Componentes:

- 30 a1 DGMO
a2 OA
b GDO
c Pluronic® F127

Formulación	a1:a2:b:c	a1a2bc %p	Medio	Agua % p	Fase después de agitar
IX	52,6:2,3:35,3:9,8	5,4	Agua desionizada	94,6	hex. inv./lam.*

35 * hex. rev./lam. = partículas hexagonales invertidas mixtas (>70% en peso de anfifilo) y laminares (<30% en peso de anfifilo)

Se preparó una dispersión que consistía en DGMO (0,934 g), GDO (0,764 g) y P80 (0,302 g) en 38,0 g de agua desionizada según el método del ejemplo 2.1. La distribución del tamaño de partículas se midió a intervalos

regulares y se encontró que era congruente con la distribución de tamaños original durante al menos 6 meses de almacenamiento a 25°C, como se muestra en la Figura 14.

Componentes:

- a DGMO
- 5 b GDO
- c Polisorbato 80

Formulación	a:b:c	abc % p	Medio	Agua % p.	Fase después de agitar
X	46,7:38,2:15,1	5	Agua desionizada	95	No laminar*

* no laminar =partículas con estructura interna desordenada que consisten en una multiplicidad de bicapas conectadas (>90% en peso de anfilo).

Ejemplo 11 - Sistema no laminar y no dispersante en almacenamiento (comparativo)

10 Todos los ejemplos anteriores (Ejemplos 2-10) muestran partículas de fase invertida no laminar formadas mediante agitación a baja velocidad durante 12 h. Las dispersiones resultantes muestran distribuciones de tamaños estrechas y monomodales con un tamaño medio en el intervalo submicrónico y con una mayoría de partículas que son no laminares según se puso de manifiesto mediante crio-TEM. Por tanto, las dispersiones se producen con mínimo de aporte de cizallamiento/energía.

15 Para destacar la diferencia entre los sistemas auto-dispersantes de los ejemplo 2-10 y Las dispersiones convencionales de lípidos que forman fases invertidas, se preparó una dispersión de GMO (Rylo® MG monooleato de glicerol; DANISCO, Dinamarca) y Pluronic® F127 (que carece de componente "b" de diacil-glicerol) según el método del ejemplo 2.1 (12 h de agitación a 350 rpm). La relación de GMO respecto a Pluronic® F127 fue de 9/1 p/p y la concentración de anfilo total fue de 5% p.

20 La dispersión grosera resultante (dispersión de fase cúbica no laminar) era blanca lechosa y contenía algo de material escasamente dispersado en la forma de partículas macroscópicas. La distribución de tamaños de la dispersión en volumen se muestra en la Figura 15. La distribución de tamaños es bimodal con tamaños de partículas en el intervalo de 0,1-2,5 µm. El material escasamente dispersado (partículas macroscópicas >100 µm) no se tiene en cuenta para la distribución de tamaños mostrada en la Figura 15.

25 Ejemplo 12- Preparación de precursor semi-sólido

Todos los componentes se mezclan a 60-70°C o más hasta que se disuelven (solución homogénea transparente). La solución se enfría a temperatura ambiente o hasta una temperatura inferior para permitir que la matriz solidifique. Las cápsulas de gelatina rellenas con precursores semi-sólidos se disgregan completamente (según el método USP) en agua o en cualquier fluido gastrointestinal simulado durante 20-30 minutos.

30 Ejemplos de composiciones (en % p/p):

Formulación	DGMO	GDO	P80	PEG 4000	Progesterona	Ciclosporina	Fenofibrato	Cetoconazol
1	20	20	10	50				
2	18	18	9	45	10			
3	18	18	9	45		10		
4	18	18	9	45			10	
5	18	18	9	45				10

Ejemplo 13 - Funcionalización de la superficie

35 La superficie de las partículas fue funcionalizada preparando una composición mediante el método del Ejemplo 2.1 que comprendía DGMO (1,77 g), GDO (1,17 g) y DOPG (0,077 g). Los componentes se mezclaron molecularente calentando durante 5 minutos a 70°C y centrifugando. La materia fundida lípida homogénea (2,5 g) se añadió ota a gota a 22,5 g de agua desionizada que contenía Pluronic® F127 (0,277 g). La dispersión grosera resultante se puso

en una Mesa vibratoria y se agitó durante 12 horas para proporcionar una dispersión homogénea blanca. Las partículas fueron funcionalizadas con quitosano (Pronova Biopolymer, Noruega) añadiendo 0,52 g de una solución de quitosano al 4% p (quitosano disuelto en ácido acético al 0,5% p) a la dispersión lípida y equilibrando la solución durante 1 h.

- 5 La dispersión funcionalizada con quitosano no laminar anterior se trató adicionalmente para proporcionar un precursor de polvo seco usando un secador por aspersion (BÜCHI Mini Spray Dryer B290). La dispersión se secó por aspersion en presencia de trehalosa (Sigma-Aldrich, Suecia) para proporcionar un polvo blanco fino.

Ejemplo 14 - Preparación de partículas no laminares que contienen gel

- 10 Se Preparó un gel que contenía partículas o laminares auto-dispersadas añadiendo 5 mg de hialuronato de sodio (Sigma-Aldrich, Suecia) a 1 g de una dispersión al 20% p de partículas no laminares preparadas mediante el método del ejemplo 2.1 con la siguiente composición: DGMO (42,5% p), GDO (42,5% p) y P80 (15% p). La mezcla resultante se agitó a baja velocidad durante 24 h formando un gel turbio y viscoso.

Ejemplo 15 - Contenido de agente activo

- 15 Se dispersó una composición que comprendía DGMO (54% en peso), GDO (36% en peso) y Pluronic® F127 (10% en peso) en 99 veces su peso de agu mediante el método del Ejemplo 2.1.

La dispersión se disolvió en muestras y se cargó con cada uno de los agentes activos mostrados a continuación mediante cada una de dos técnicas:

- i) Una solución saturada de componente activo se equilibró con las partículas en dispersión a 37°C durante tres días mediante agitación suave en una tabla rotatoria.
- 20 ii) Las muestras se dispersaron en una solución de agente activo en exceso y se trataron con calor mediante autoclave a 125°C durante 20 minutos y se permitió que se equilibrara la temperatura a 37°C durante al menos una hora.

Se consiguieron los siguientes contenidos de carga, expresados como porcentaje de agente activo incorporado con relación a la masa de anfilo total.

Agente activo	% Contenido en equilibrio	% Contenido mediante tratamiento con calor
Progesterona	2,99	12,65
Fenofibrato	3,3	7,12
Fulvestrant	0,6	3,76
Cetoconazol	3,49	19,25

- 25 Ejemplo 16 - Contenido de Agente activo adicional

- Se formaron dispersiones de partículas no laminares que contenían el agente activo anestésico Propofol (Sigma-Aldrich, Suecia) mezclando una composición que comprendía DGMO (42,5% en peso de anfilo), GDO (42,5% en peso de anfilo) y P80 (15% en peso de anfilo) con propofol a las proporciones indicadas en la Tabla siguiente. Los componentes se mezclaron molecularmente calentando durante 5 minutos a 70°C y centrifugando. La materia fundida homogénea de lípido/propofol se añadió gota a gota a una solución que contenía 2,5% (por peso de formulación total) de glicerol (Apoteket, Suecia). Las dispersiones groseras resultantes se pusieron en una mesa vibratoria (350 rpm) y se agitaron durante 12 horas para proporcionar dispersiones homogéneas. Las dispersiones se filtraron a través de un filtro de 0,2 µm y se trataron con calor mediante el método del Ejemplo 2.2. Las distribuciones de tamaños de partículas de las dispersiones resultantes eran estrechas y monomodales con tamaños medios de partículas en los intervalos de 100-150 mn, como se muestra en la Figura 16. La morfología de las partículas con contenido de propofol se investigó usando crio-TEM. Como se muestra en la Figura 17, las imágenes de crio-TEM ponen de manifiesto que la estructura de partículas internas no laminares de múltiples bicapas conectadas es retenida después de la carga de contenido de propofol (compárese con la Figura 6). Las dispersiones con contenido de propofol se encontró que eran estables en almacenamiento a temperatura ambiente durante al menos 1 mes.
- 30
- 35
- 40

Tabla con composiciones de las dispersiones finales de partículas no laminares/propofol:

Concentración de anfifilo (mg/ml)	Concentración de propofol (mg/ml)	Propofol:anfifilo (p.p)
100	20	1:5
100	30	1:3,33
50	20	1:2,5

Ejemplo 17 - Características farmacodinámicas y farmacocinéticas de propofol añadido como contenido en partículas no laminares

Se preparó una dispersión de partículas no laminares que contenían propofol con la misma composición y mediante el mismo método que en el ejemplo 16 con la excepción de que la concentración de propofol en este caso era de 10 mg/ml y la concentración de anfifílico era de 100 mg/ml. La dispersión de propofol y partículas no laminares se comparó en cuanto a la duración de la anestesia y características farmacocinéticas en ratas (ratas machos SPF Sprague-Dawley (Mol: SPRD HAN, M&B Taconic, Lille Skensved, Dinamarca)) con la formulación de referencia de emulsión Fresenius Kabi de Propofol comercial (10 mg de propofol/ml). A los animales se les proporcionó una única inyección intravenosa de bolo de 10 mg de propofol por kg de peso corporal (la inducción de la anestesia se produjo directamente después de la inyección en ambos casos). Para los parámetros farmacodinámicos, se registró el tiempo de recuperación (tiempo de respuesta adrizante indicado por los intentos de levantamiento). Los resultados se resumen en la Tabla siguiente que indica la elvada eficacia de la dispersión de propofol de partículas no laminares para mantener el efecto anestésico necesario.

Tabla con parámetros farmacodinámicos:

Formulación	Número de ratas	Tiempo medio de recuperación (s) (Desv. Tip.)
Propofol Fresenius Kabi	5	531 (53)
Dispersión de propofol y partículas no laminares	5	706 (111)

Se recogieron muestras de sangre (0,3 ml) previas a la dosis (un día antes de la dosificación), 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 h, 3 h, 6 h y 24 h después de la dosificación. La concentración de propofol en plasma de las ratas se determinó mediante un método de cromatografía líquida a presión elevada (HPLC) conocido por los científicos expertos en la técnica. La concentración en plasma a lo largo del tiempo de propofol fue similar para la formulación de referencia y la formulación de propofol y partículas no laminares, respectivamente (Figura 18). También, la exposición al fármaco después de una inyección i.v. de un bolo se valoró como el área bajo las curvas desde 0 hasta infinito (AUC_{∞}) cuando los datos fueron ajustados a un modelo farmacocinético de 1 compartimento (modelo FitMacoIVBolus; Kinetica 4.3, InnaPhase Corp., Philadelphia, PA., EE.UU.) fue similar; el valor de AUC_{∞} de propofol y partículas no laminares fue de 96% de la formulación de referencia ($P=0,670$; ensayo t). La semi vida de eliminación terminal fue también similar entre los tratamientos ($t_{1/2\beta} = 3,1 \pm 0,78$ h (sd) y $2,5 \pm 0,77$ h para la formulación de partículas no laminares y de referencia, respectivamente). Sin embargo, la semivida inicial de la curva (fase de distribución) fue ligera pero significativamente mayor ($P=0,028$; ensayo t) para la formulación no laminar ($t_{1/2\alpha} = 0,22 \pm 0,05$ h y $0,15 \pm 0,2$ h para la partícula no laminar y la formulación de referencia, respectivamente). La semivida inicial aumentada puede sugerir un tiempo de circulación aumentado del vehículo de fármaco y/o una velocidad de liberación disminuida para el fármaco. Esto puede explicar también el tiempo de recuperación medio prolongado después de la inducción de la anestesia (véase la tabla anterior). Una explicación alternativa es una absorción más eficaz de propofol a través de la barrera sanguínea del cerebro facilitada por las partículas no laminares.

Ejemplo 18 - Carga adicional de agente activo

Se preparó una solución líquida homogénea que contenía agente anestésico local antiinflamatorio de hidrocloreto de bencidamida (Sigma-Aldrich, Suecia) mezclando molecularmente 6,8 mg de hidrocloreto de bencidamina con 1,0 g de una mezcla de DGMO/GDO/polisorbato 80 (42,5/42,5/15% p) empleando una agitación suave durante una noche a temperatura ambiente. Se formó una dispersión lípida al 30% p de partículas no laminares centrifugando esta solución conjuntamente con 2,3 g de agua desionizada.

Ejemplo 19 - Contenido de undecanoato de testosterona (TEU) y biodisponibilidad oral de TEU formulado en precursor de fase no laminar no líquida

Se preparó una formulación líquida homogénea del undecanoato de hormona testosterona (TEU) disolviendo 0,24 g de TEU en una mezcla de precursor de fase no laminar líquida que comprendía DGMO (0,75 g), GDO (0,75 g) y P80 (0,26 g). La muestra se dejó mezclar con agitación suave durante 3 h. El precursor líquido de partículas no laminares

que contenía TEU se comparó en cuanto a la biodisponibilidad de TEU en ratas con la referencia comercial Undestor Testocaps (Apoteket, Suecia). A los animales se le proporcionaron formulaciones líquidas con el TEU a una dosis de 100 mg de TEU por kg de peso corporal. Se recogieron muestras de sangre (0,3 ml) antes de la dosis y a las 1 h, 3 h, 5 h, 7 h, 9 h y 12 h. La concentración de testosterona (TES) en plasma se cuantificó usando un ensayo comercial. Brevemente, el principio del ensayo es un ensayo ELISA competitivo en el que una cantidad desconocida de antígeno (TES) en una muestra compite para los sitios de unión de anticuerpos revestidos en pocillos de microtitulación con una cantidad fija de enzima-antígeno marcado añadido. El ensayo no mostró ninguna reactividad cruzada con TEU. La concentración en plasma de TES después de la administración de TEU en la formulación de nanopartículas no laminar era significativamente mayor que para la formulación de referencia comercial (Figura 19). La biodisponibilidad para el undecanoato de testosterona no laminar valorada como la relación entre las curvas de área bajo la concentración frente al tiempo desde 0 hasta 24 h ($AUC_{0-24\text{ h}}$), usando el método trapezoidal, estaba significativamente aumentada ($P < 0,05$; ensayo t) en un factor de 2,7 en comparación con la referencia. Análogamente, la C_{\max} aumentó en 2,4 veces ($P < 0,05$; ensayo t).

Ejemplo 20 - Contenido de octreótido péptido (OCT) y biodisponibilidad oral de OCT formulado en la dispersión de fase no laminar

20.1- Contenido de octreótido en nanopartículas no laminares.

Se formó una dispersión de partículas no laminares que contenía el péptido octreótido activo (OCT) (PolyPeptides, Suecia) mezclando 1,767 g de DGMO, 1,168 g de GDO, 0,077 g de DOPG y 0,00657 g de OCT. Los componentes se mezclaron molecularmente calentando durante 5 minutos a 70°C y centrifugando. La materia fundida de lípido homogéneo/OCT (2,505 g) se añadió gota a gota a una solución que contenía 0,2771 g de Pluronic® F127 y 22,5282 g de agua desionizada. La dispersión grosera resultante se colocó en una mesa vibratoria (350 rpm) y se agitó durante 12 horas para proporcionar una dispersión homogénea blanca. La dispersión fue posteriormente tratada con calor mediante el método del ejemplo 2.2. A la dispersión tratada con calor se añadieron 0,52 g de una solución al 4% p de quitosano (quitosano disuelto en ácido acético al 0,5%) y la dispersión se dejó equilibrar durante 12 h antes de la administración oral a los animales.

20.2 - Estudios en animales - Procedimiento general

En el primer día del experimento, las ratas fueron preparadas insertando un catéter de silicio (diámetro externo aproximadamente 1 mm) en la vena yugular bajo anestesia de isoflurano. El catéter fue canulado bajo la piel y exteriorizado entre las escápulas. Después de la cirugía las ratas fueron dejadas 48 horas para recuperarse antes de la dosificación. El catéter fue aclarado con NaCl al 0,9% que contenía EDTA 1 mM, cada mañana durante el período de recuperación.

Por la mañana, después de aproximadamente 16 horas de ayuno (con agua accesible), los animales fueron dosificados y se recogió sangre. Se permitió a los animales libre acceso a agua después de la dosificación, pero no tuvieron acceso a alimentos. Después de la última toma de muestras, todos los animales fueron sacrificados.

20.3 - Dosificación

Las ratas fueron dosificadas por vía intravenosa a través del catéter venoso o mediante gavage a través de un tubo de gavage de plástico con punta de bola. A las ratas dosificadas por vía intravenosa se les proporcionó 0,2 mg de OCT por kg de peso corporal en 1,0 ml/kg de solución salina esterilizada y a las ratas con gavage se les proporcionó la dispersión en agua de partículas no laminares que contenía OCT o una solución salina de OCT a una dosis de 3 mg de OCT por kg de peso corporal (volumen de dosis igual a 10 ml por kg de peso corporal). La dosificación oral se realizó bajo ligera anestesia de isoflurano.

20.4 - Toma de muestras

Se recogieron muestras de sangre (0,5 ml previas a la dosis (un día antes de la dosificación) 10 minutos, 30 minutos, 1 h, 3h, 6 h, y 24 h, después de la dosificación en tubos de ensayo tratados con EDTA que contenían también 500 KIE de aprotimina (Trasylol®) por l de muestra. Todas las muestras de sangre fueron mezcladas suavemente y mantenidas en hielo (máximo de 10 minutos) antes de que fueran centrifugadas a 2.000 g durante 10 minutos a + 4°C. Los plasmas fueron inmediatamente transferidos a nuevos tubos de ensayo y se pusieron sobre hielo seco. Las muestras se almacenaron a -80°C hasta el análisis.

20.5 - Análisis

El contenido de OCT en todas las muestras de plasma se midió mediante un inmunoensayo competitivo. Brevemente, el péptido de OCT aplicado como revestimiento en una microplaca compite por el anticuerpo en solución con el OCT presente en la muestra de plasma. La fracción de anticuerpo que permanece en solución se separa y la fracción unida al péptido inmovilizado se cuantifica, siendo la señal obtenida inversamente proporcional a la concentración de OCT en la muestra.

Los datos de concentración de OCT en plasma se utilizaron para calcular el área bajo la curva de 0 a 6 horas (AUC) mediante el método trapezoidal.

La biodisponibilidad absoluta corregida para la dosis de OCT en la formulación no laminar oral se calculó como:

$$\text{Disponibilidad (F)} = (\text{AUC}_{\text{oral}} \times \text{dosis}_{\text{IV}}) / (\text{AUC}_{\text{IV}} \times \text{dosis}_{\text{oral}}) \times 100$$

5 20.6 - Resultados

10 A las ratas se les dosificó una solución de OCT intravenosa y por vía oral con la dispersión de partículas no laminares que contienen OCT y OCT en solución salina, según el método anteriormente descrito. Los contenidos de OCT en plasma fueron analizados y las concentraciones en plasma de OCT se representaron gráficamente a lo largo del tiempo. La biodisponibilidad absoluta (F) de OCT administrado por vía oral en las nanopartículas no laminares fue de aproximadamente 0,4%, mientras que el OCT suministrado en la solución salina pura dio lugar a una biodisponibilidad de aproximadamente 0,04%. Por tanto, la dispersión no laminar tiene un efecto de mejora de aproximadamente un factor de 10 para la biodisponibilidad oral en comparación con la solución salina pura.

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende
- a) al menos un monoacil-lípido, en que dicho componente a) consiste en un monoacil-lípido o una mezcla de monoacil-lípidos que forma una fase micelar o laminar tras entrar en contacto con agua;
- 5 b) al menos un diacil-glicerol, al menos un tocoferol o sus mezclas; y
- c) al menos un agente de fragmentación, en el que el componente c) se selecciona entre agentes de fragmentación polímeros, tensioactivos de polioles, proteínas, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y sus mezclas;
- y opcionalmente un agente activo,
- 10 en que la composición es capaz de auto-dispersarse para proporcionar partículas no laminares coloidales tras entrar en contacto con un fluido acuoso;
- en que dichas partículas no laminares son partículas cristalinas líquidas de fase cúbica normal o invertida, hexagonal o L_3 o cualquier combinación de las mismas;
- en que $a/(a+b)$, que es la relación en peso de componente a) respecto a la suma de componentes a) y b), es entre 0,2 y 0,9;
- 15 $c/(a+b+c)$, que es la relación en peso de componente c) respecto a la suma de componentes a), b) y c) es entre 0,01 y 0,3; y
- en que una composición puede ser considerada auto-dispersante si la composición exenta de disolvente es capaz de formar una dispersión de partículas no laminares con una distribución de tamaños monomodal con un tamaño medio de partículas de no más de 5 μm y una amplitud de la distribución de no más de 3 μm a la mitad de la altura mediante un método que comprende formar una solución al 5% p en un fluido acuoso (como agua o tampón acuoso) y agitar durante hasta 12 horas a 350 rpm.
- 20 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que dichas partículas no laminares son partículas cristalinas líquidas hexagonales invertidas.
3. Una composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que, tras la auto-dispersión, al menos un 50% en peso de los componentes a), b) y c) están presentes en forma de partículas no laminares.
- 25 4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho componente a) comprende al menos un monoacil-oligoglicerol.
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho componente b) forma fase acietosa o L_2 tras entrar en contacto con agua y consiste en al menos un componente seleccionado entre diacil-gliceroles, mezclas de diacil-gliceroles, tocofeoles y mezclas de tocoferoles.
- 30 6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el componente a) comprende monooleato de diglicerol y el componente b) comprende dioleato de glicerol.
7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente al menos un componente seleccionado entre lípidos cargados, tensioactivos, agentes solidificantes polímeros y modificadores de la superficie polímeros.
- 35 8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que no contiene ningún disolvente orgánico o hidrotropo.
9. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene hasta 15% en peso de un disolvente orgánico.
- 40 10. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende un agente activo sensible al cizallamiento y/o sensible al calor.
11. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende al menos un agente activo seleccionado entre progesterona, fenofibrato, fulvestrant, cetoconazol, bencidamina, propofol, octreótido y undecanoato de testosterona.
- 45 12. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el componente b) consiste en un diacil-glicerol o mezclas del mismo.
13. Un método para la formación de una dispersión de partículas no laminares, comprendiendo dicho método poner

en contacto una composición que comprende

a) al menos un monoacil-lípido, en que dicho componente a) consiste en un monoacil-lípido o mezcla de monoacil-lípidos que forma una fase micelar o laminar tras entrar en contacto con agua.

b) al menos un diacil-glicerol, al menos un tocoferol, o mezclas de los mismos; y

5 c) al menos un agente de fragmentación en que el componente c) se selecciona entre agentes de fragmentación polímeros, tensioactivos de polioles, proteínas, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y sus mezclas;

en que la composición es capaz de auto-dispersarse para proporcionar partículas no laminares coloidales tras entrar en contacto con un fluido acuoso;

10 en que dichas partículas no laminares son partículas cristalinas líquidas de fase cúbica normal o invertida, hexagonal o L_3 o cualquier combinación de las mismas; en que una composición puede ser considerada auto-dispersante si la composición exenta de disolvente es capaz de formar una dispersión de partículas no laminares con una distribución de tamaños monomodal con un tamaño medio de no más de $5\ \mu\text{m}$ y una amplitud de distribución de no más de $3\ \mu\text{m}$ a la mitad de la altura mediante un método que comprende formar una solución al 5% p en un fluido acuoso (como agua o tampón acuoso) y agitar durante hasta 12 a 350 rpm; y

15 en que $a/(a+b)$, que es la relación en peso de componente a) respecto a la suma de componentes a) y b), es entre 0,2 y 0,9;

$c/(a+b+c)$, que es la relación en peso de componente c) respecto a la suma de componentes a), b) y c), es entre 0,01 y 0,3;

con un fluido acuoso y opcionalmente someter la mezcla así formada a un método de agitación de baja energía.

20 14. Un método según la reivindicación 13, en el que dicha composición es una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

15. Partículas no laminares coloidales, que comprenden:

a) al menos un monoacil-lípido, en que dicho componente a) consiste en un monoacil-lípido o una mezcla de monoacil-lípidos que forma una fase micelar o laminar tras entrar en contacto con agua;

25 b) al menos un diacil-glicerol, al menos un tocoferol, o mezclas de los mismos, y

c) al menos un agente de fragmentación en que el componente c) se selecciona entre agentes de fragmentación polímeros, tensioactivos de polioles, proteínas, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y sus mezclas;

opcionalmente un agente activo y opcionalmente un fluido acuoso;

30 en que dichas partículas no laminares son partículas cristalinas líquidas de fase cúbica normal o invertida, hexagonal o L_3 o cualquier combinación de las mismas; en que dichas partículas coloidales tienen una distribución de tamaños monomodal con un tamaño medio de partículas de no más de $5\ \mu\text{m}$ y una amplitud de la distribución no mayor que $3\ \mu\text{m}$ a la mitad de la altura; y

en que $a/(a+b)$, que es la relación en peso de componente a) respecto a la suma de componentes a) y b), es entre 0,2 y 0,9;

35 $c/(a+b+c)$, que es la relación en peso de componente c) respecto a la suma de componentes a), b) y c), es entre 0,01 y 0,3;

16. Partículas no laminares coloidales según la reivindicación 15, formadas o que se pueden formar a partir de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

40 17. Partículas no laminares coloidales según la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en las que dichas partículas son estables en almacenamiento en dispersión en un disolvente acuoso durante al menos 10 días.

18. Un estuche de ensayo para la preparación de una dispersión de partículas no laminares, comprendiendo dicho estuche de ensayo una composición que comprende:

a) al menos un monoacil-lípido, en que dicho componente a) consiste en un monoacil-lípido o mezcla de monoacil-lípidos que forma una fase micelar o laminar tras entrar en contacto con agua.

45 b) al menos un diacil-glicerol, al menos un tocoferol, o mezclas de los mismos; y

c) al menos un agente de fragmentación en que el componente c) se selecciona entre agentes de fragmentación

polímeros, tensioactivos de polioles, proteínas, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y sus mezclas;

y opcionalmente un agente activo;

en que la composición es capaz de auto-dispersarse para proporcionar partículas no laminares coloidales tras entrar en contacto con un fluido acuoso;

- 5 en que dichas partículas no laminares son partículas cristalinas líquidas de fase cúbica normal o invertida, hexagonal o L_3 o cualquier combinación de las mismas; en que una composición puede ser considerada auto-dispersante si la composición exenta de disolvente es capaz de formar una dispersión de partículas no laminares con una distribución de tamaños monomodal con un tamaño medio de no más de $5 \mu\text{m}$ y una amplitud de distribución de no más de $3 \mu\text{m}$ a la mitad de la altura mediante un método que comprende formar una solución al 5% p en un fluido acuoso (como
- 10 agua o tampón acuoso) y agitar durante hasta 12 a 350 rpm; y

en que $a/(a+b)$, que es la relación en peso de componente a) respecto a la suma de componentes a) y b), es entre 0,2 y 0,9;

$c/(a+b+c)$, que es la relación en peso de componente c) respecto a la suma de componentes a), b) y c), es entre 0,01 y 0,3.

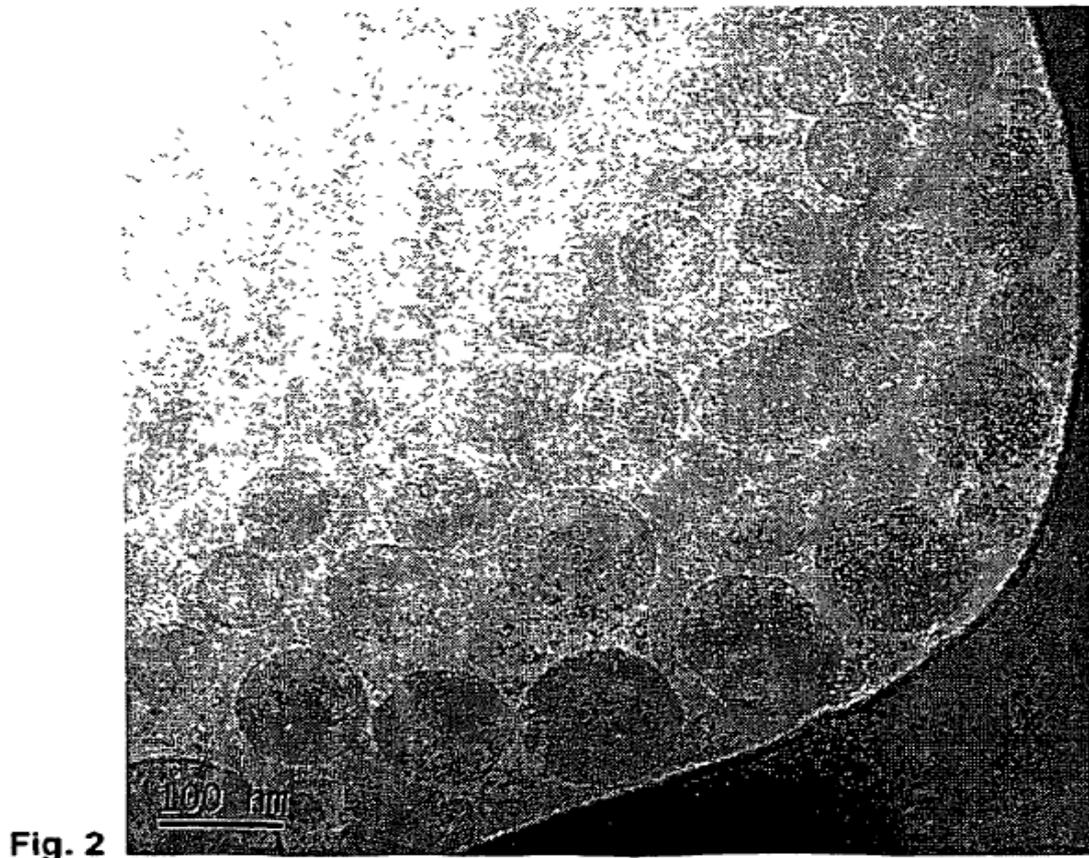
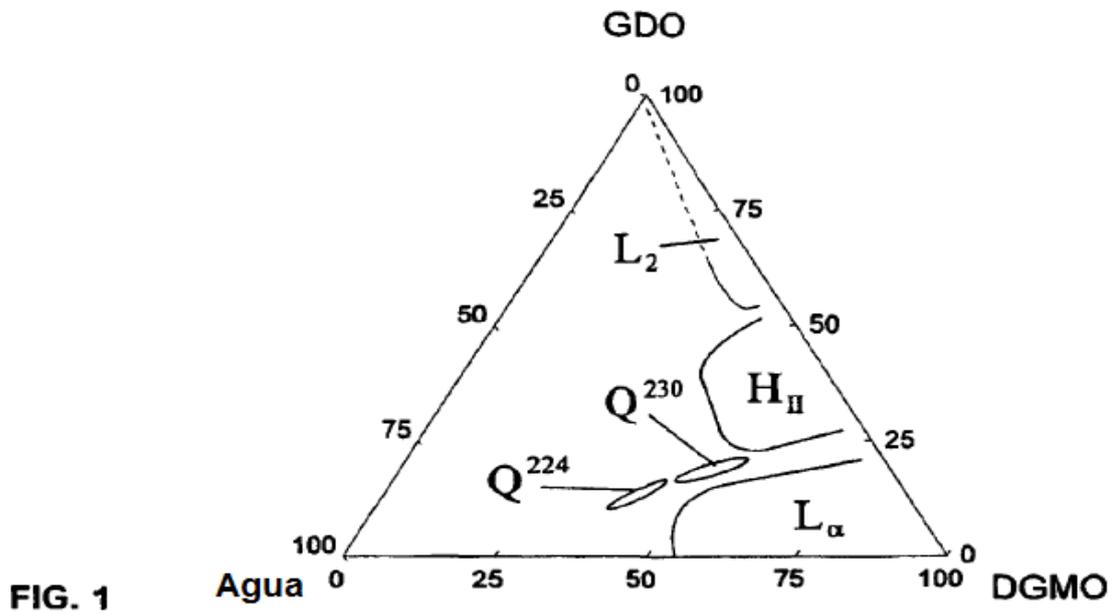
- 15 19. Un estuche de ensayo según la reivindicación 18, que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

20. Una formulación farmacéutica, que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 21. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 19, en la que dicha formulación consiste al menos en 50% en peso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, no más de 10% en peso de disolvente orgánico total, que incluye cualquier disolvente presente en dicha composición y el resto disolventes acuosos y/o agentes de formulación farmacéuticamente aceptables.

22. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en que dicha formulación es adecuada para una administración oral.

25



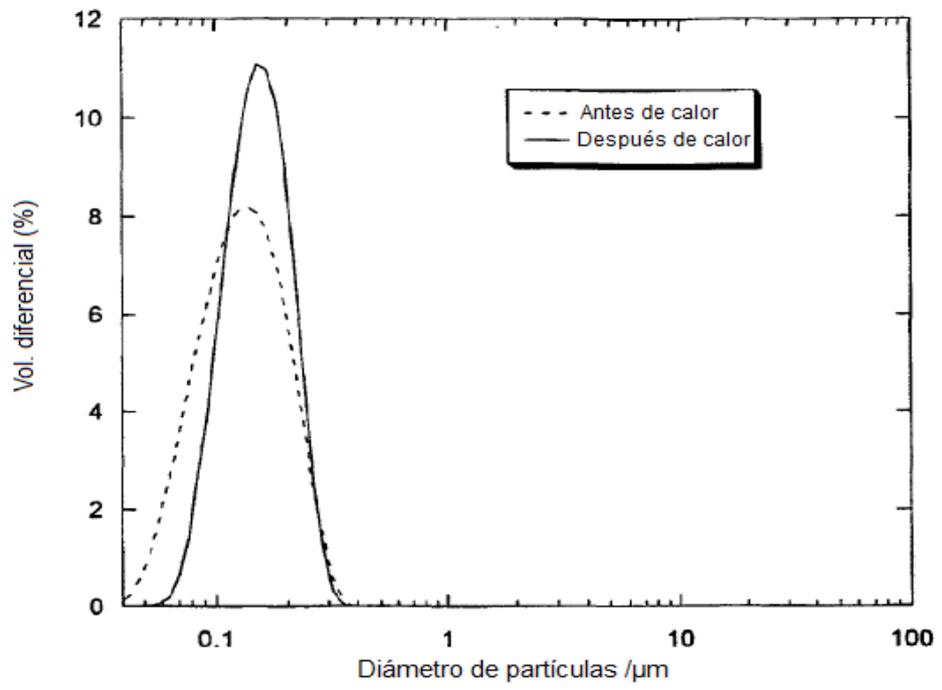


Fig. 3

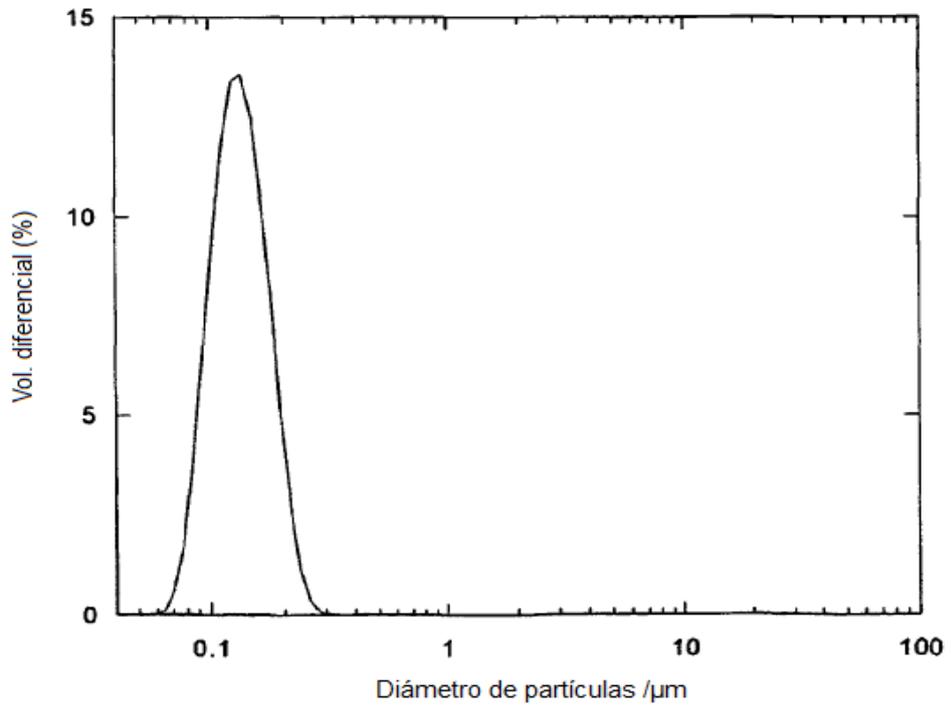


Fig. 4

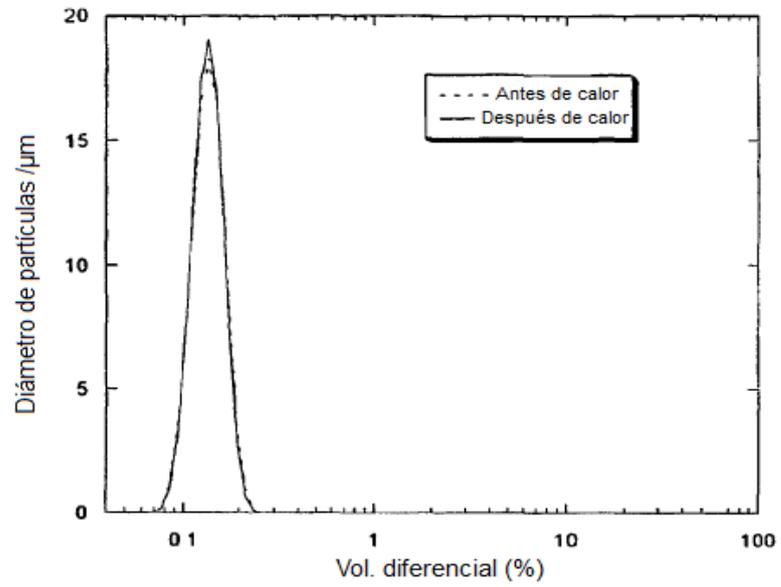


Fig. 5

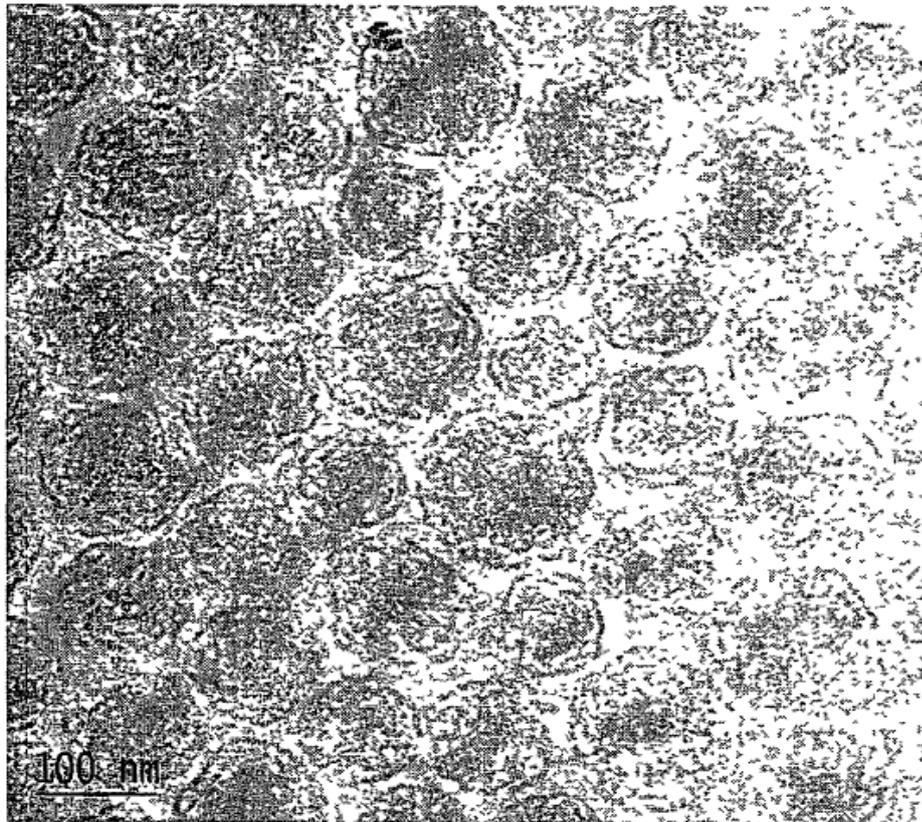


Fig. 6a

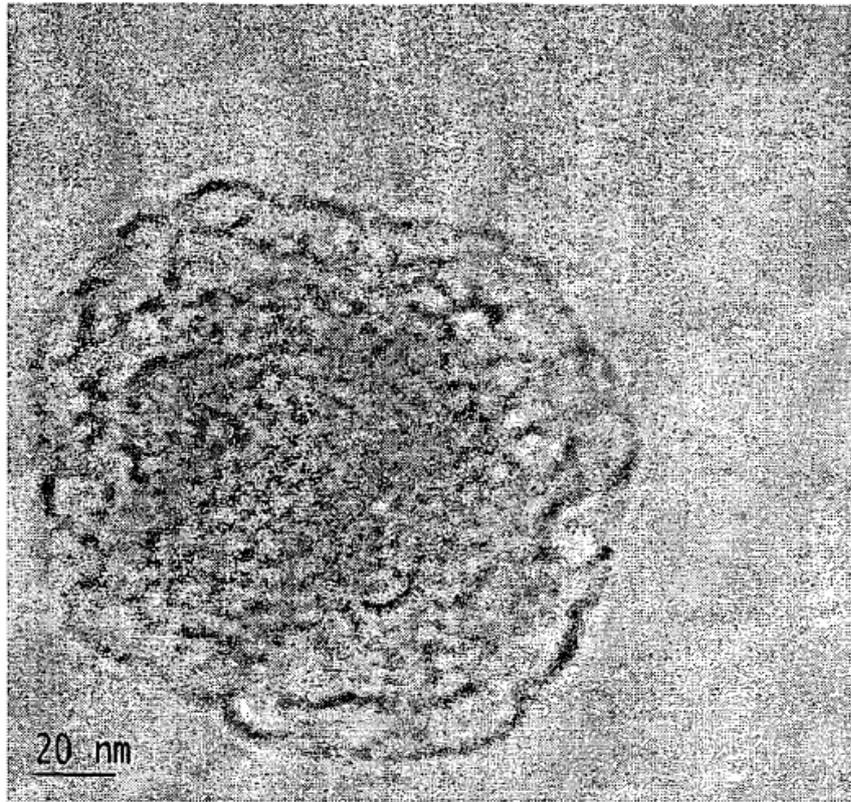


Fig. 6b

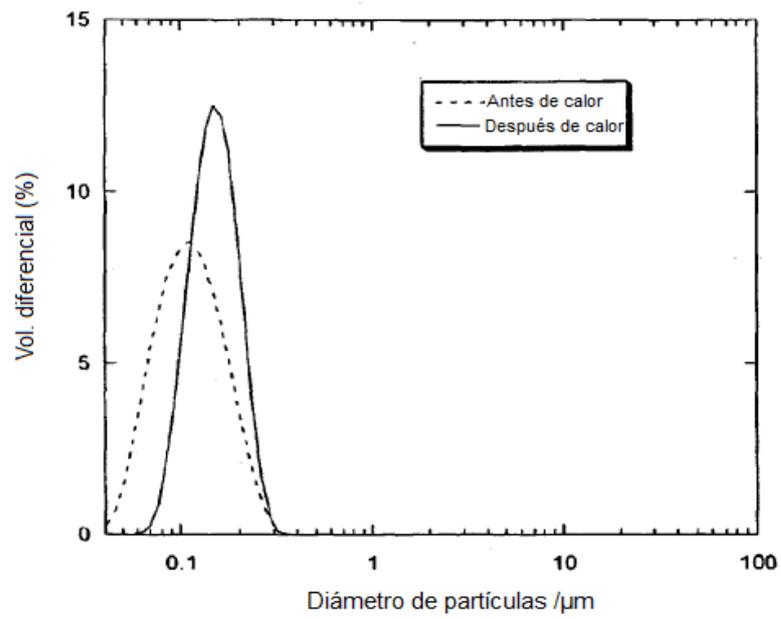
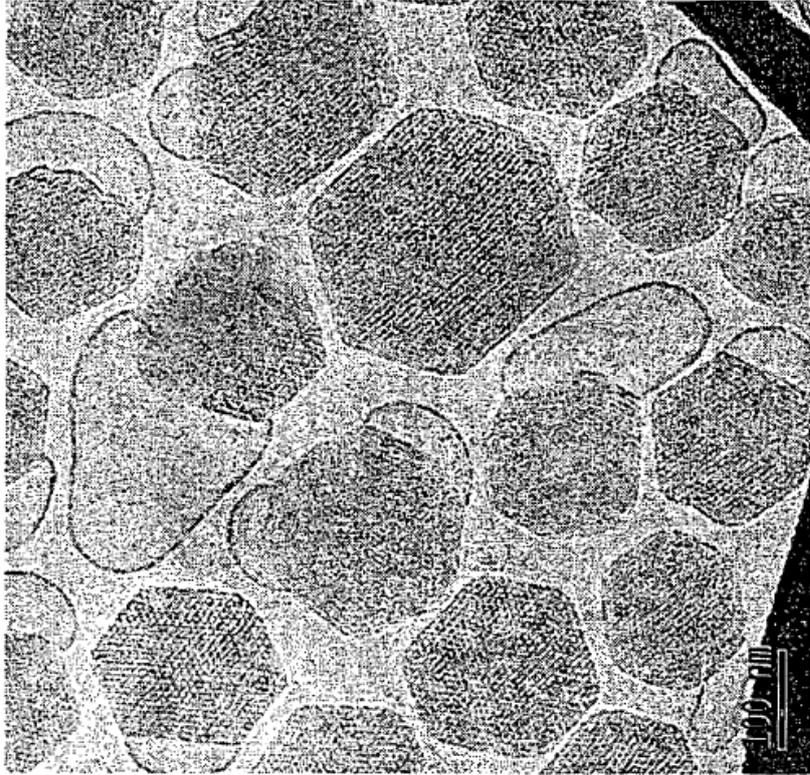


Fig. 7

Después de tratamiento con calor



Antes de tratamiento con calor

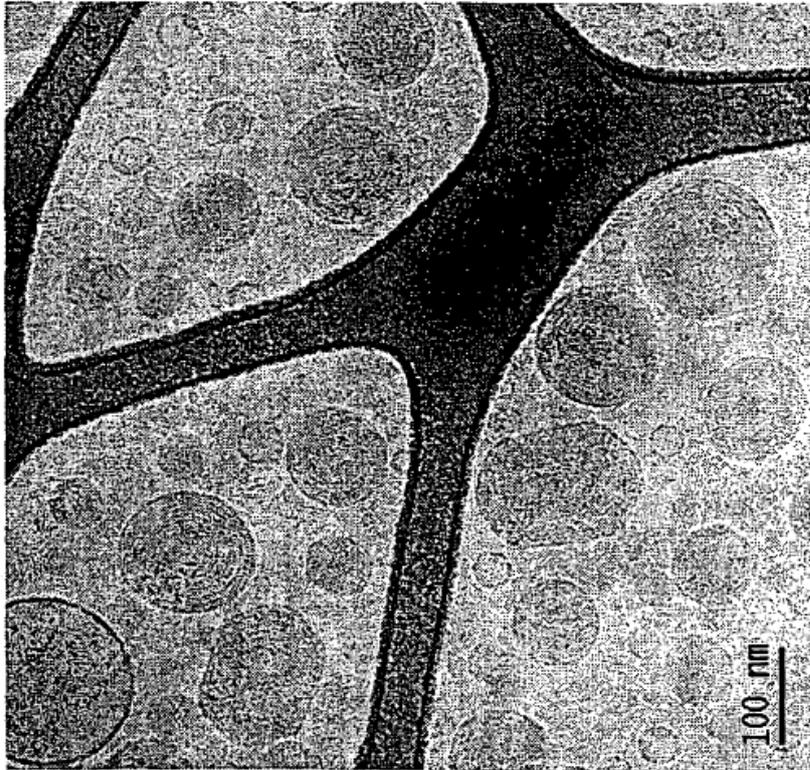


Fig. 8

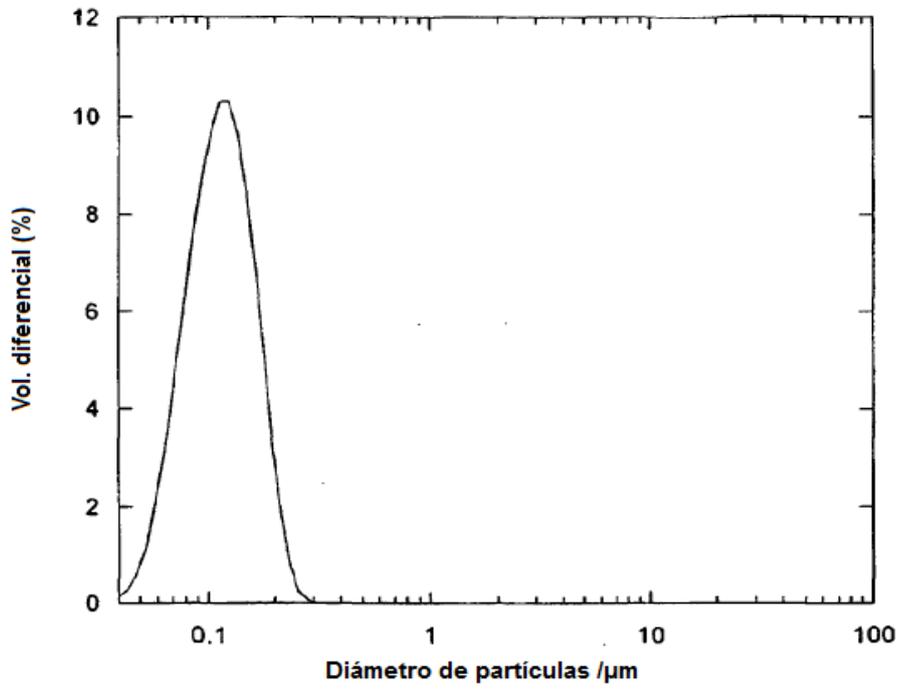


Fig. 9

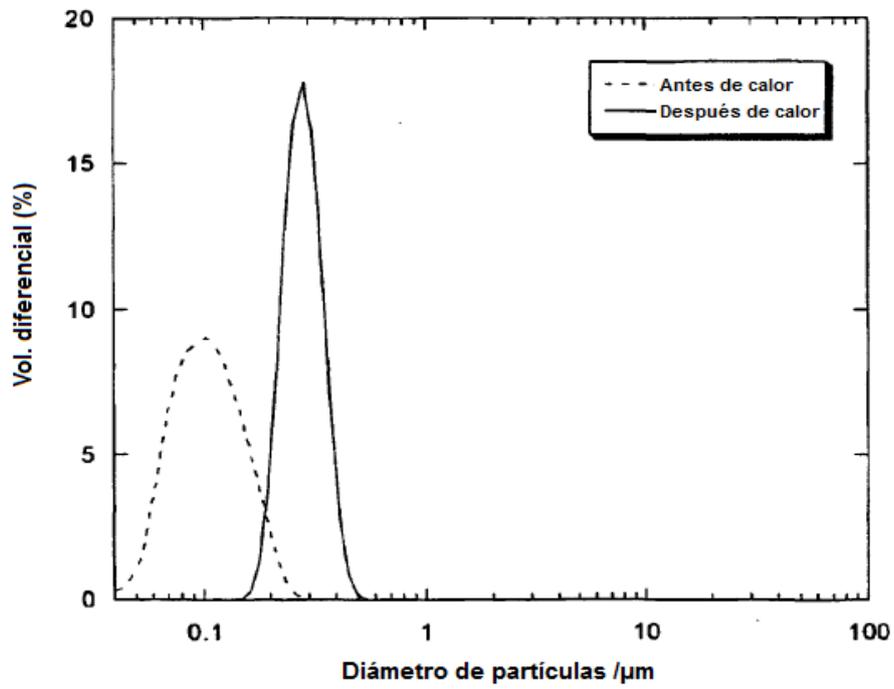


Fig. 10

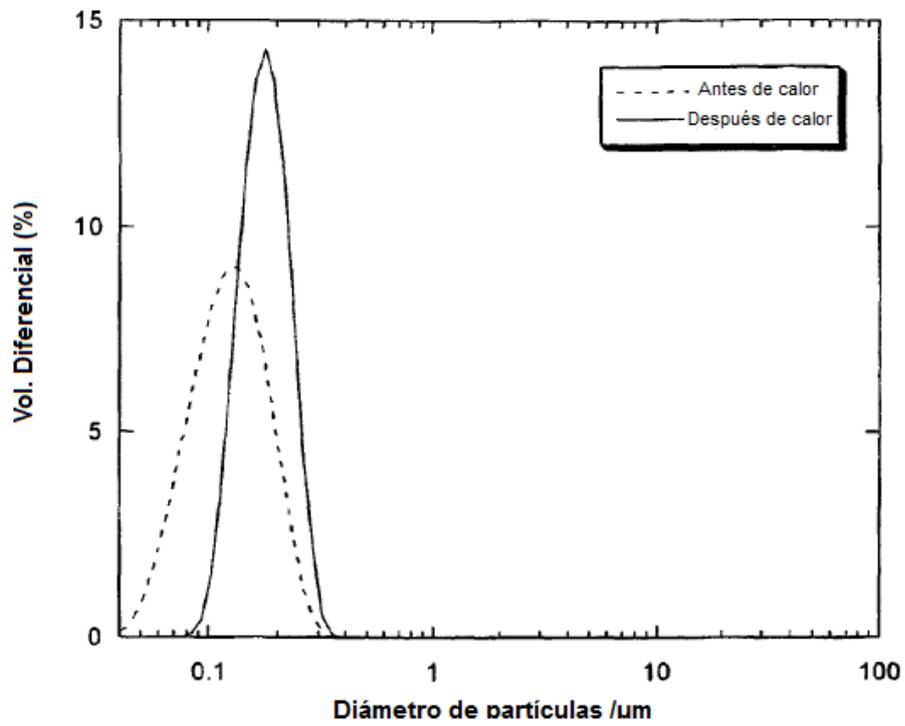


Fig. 11

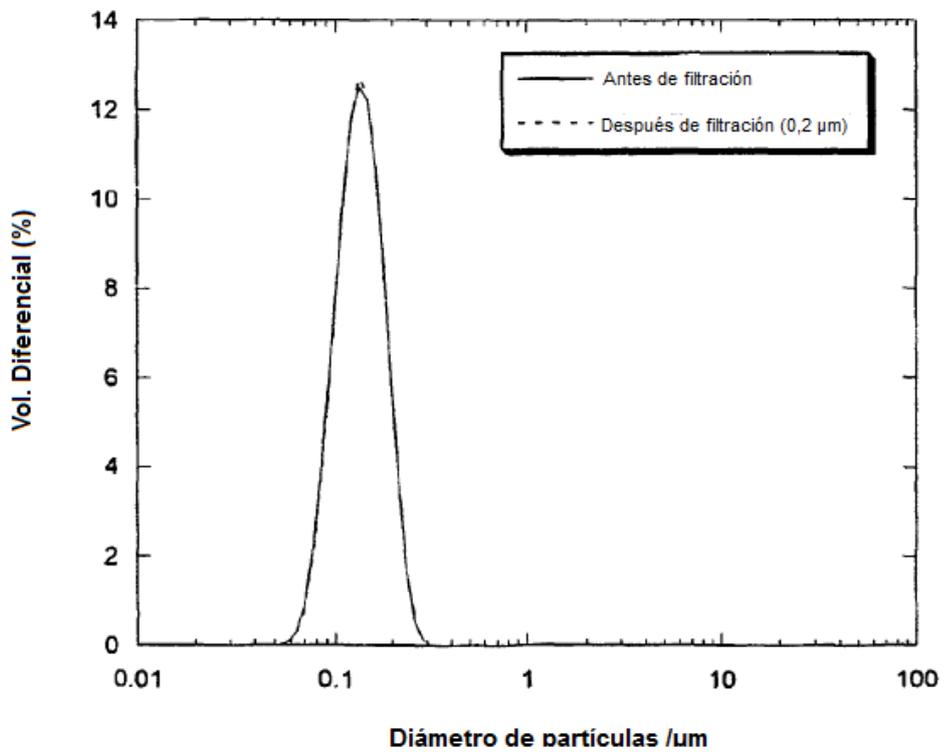


Fig. 12

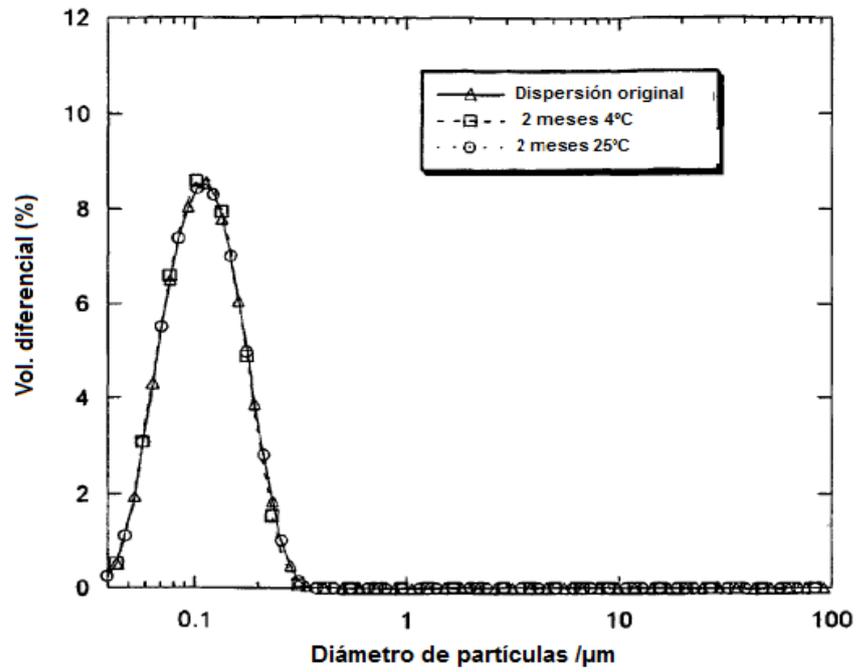


Fig. 13

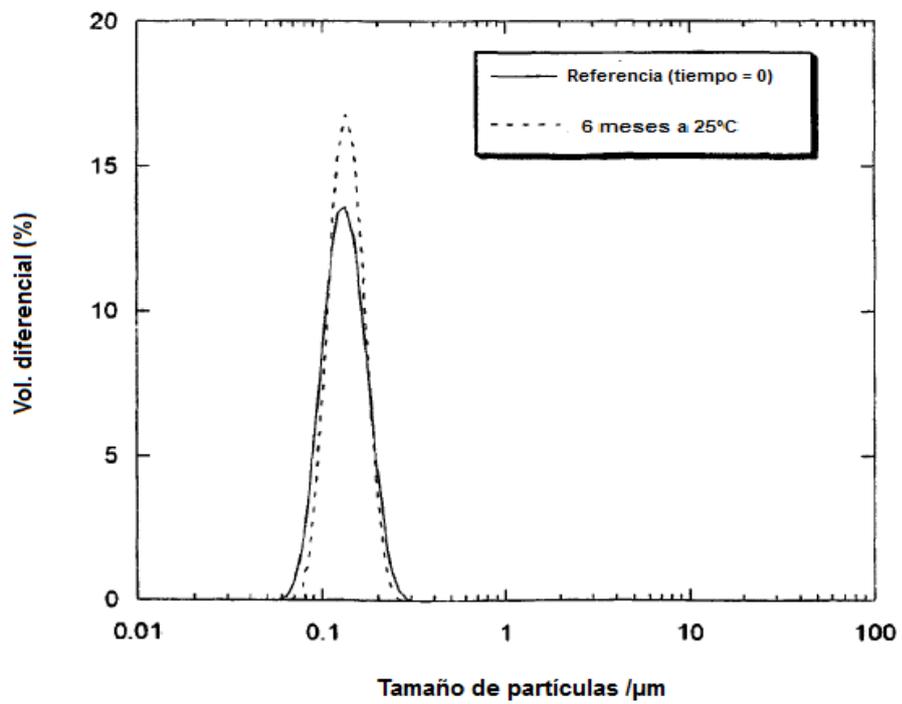


Fig. 14

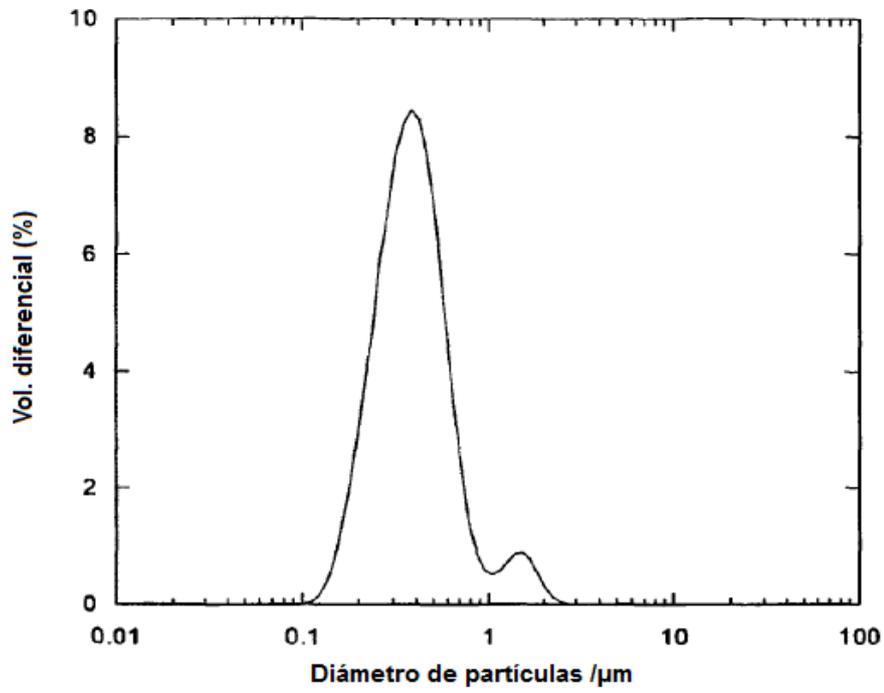


Fig. 15

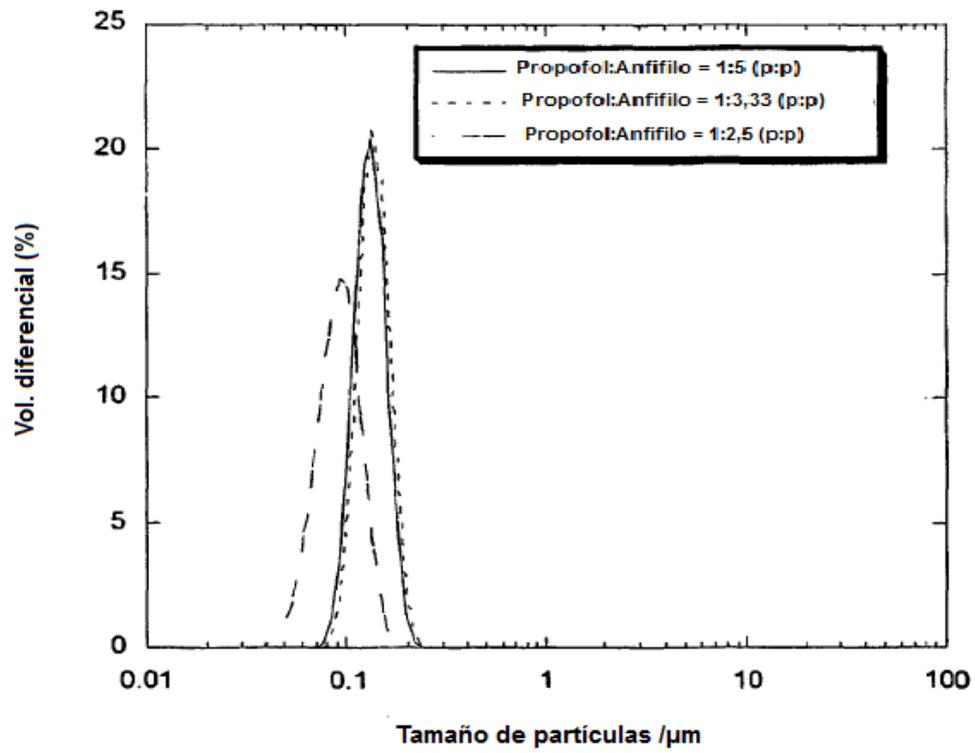


Fig. 16

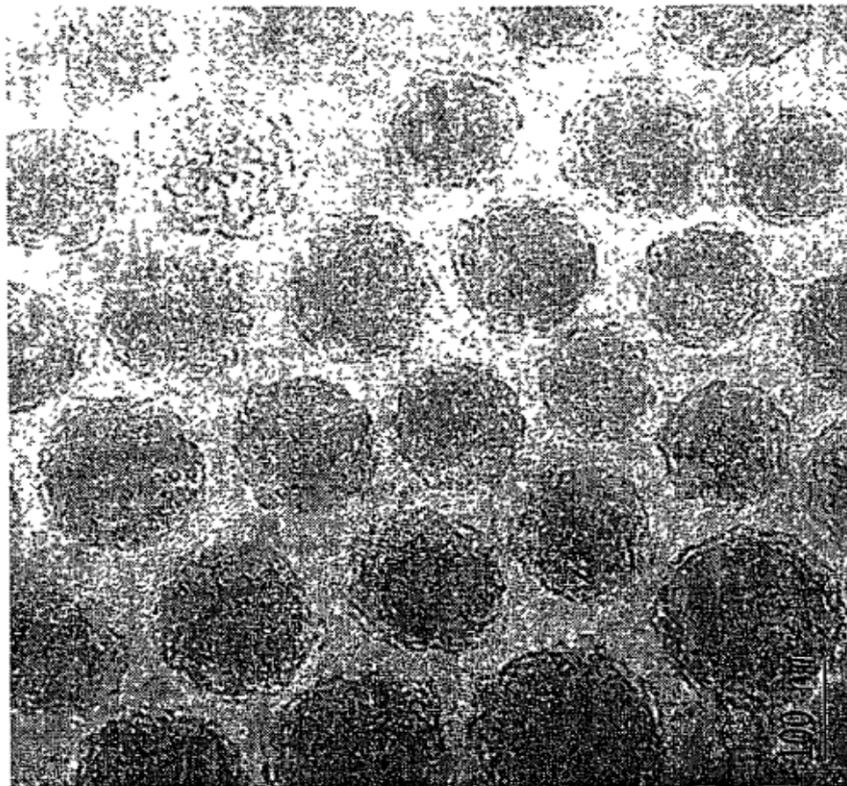
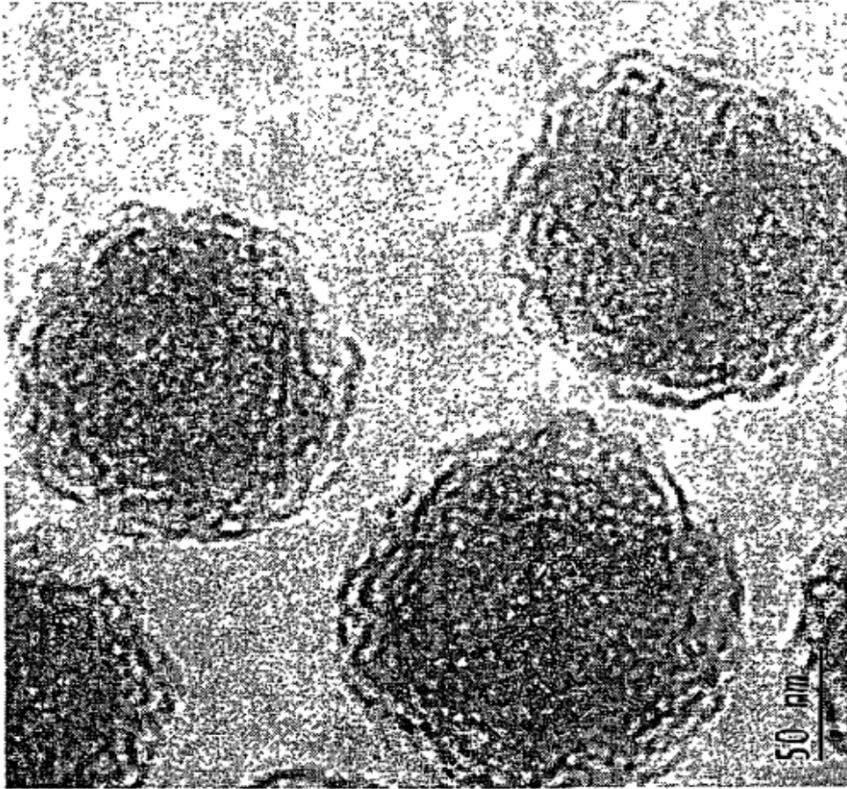


Fig. 17

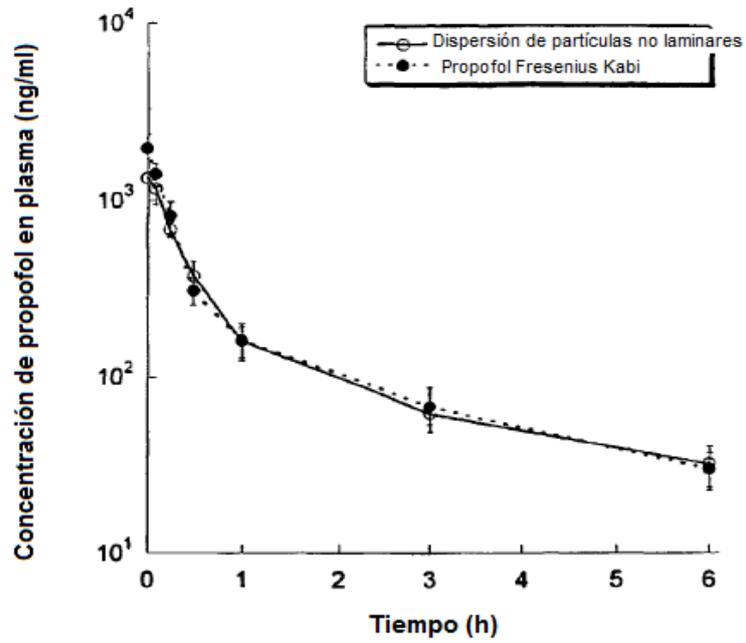


Fig. 18

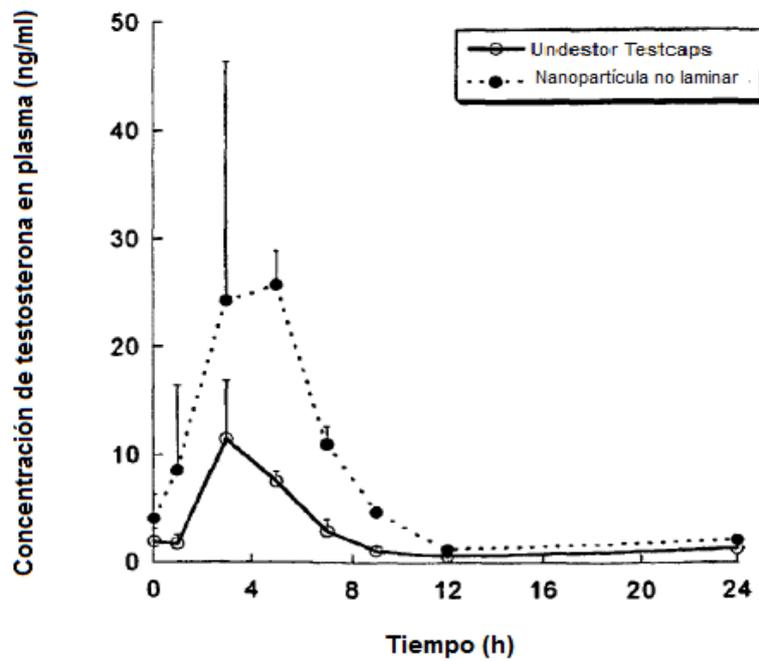


Fig. 19