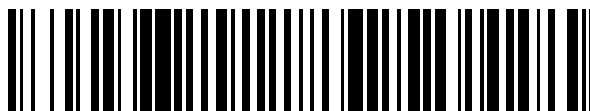


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 034**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2005 E 09014796 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2206495**

54 Título: **Formulaciones bioadhesivas tópicas**

30 Prioridad:

14.01.2005 GB 0500807

18.04.2005 GB 0507811

06.06.2005 WO PCT/GB2005/002217

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

05.04.2013

73 Titular/es:

**CAMURUS AB (100.0%)
IDEON, GAMMA 1 SOLVEGATAN 41
223 70 LUND, SE**

72 Inventor/es:

**JOABSSON, FREDRIK;
LINDEN, MARGARETA;
THURESSON, KRISTER y
TIBERG, FREDRIK**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 400 034 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

Formulaciones bioadhesivas tópicas

5 La presente invención se refiere a formulaciones precursoras (preformulaciones) para la generación in situ de composiciones de lípidos de liberación controlada. En particular, la invención se refiere a preformulaciones en forma de mezclas de baja viscosidad (tales como soluciones moleculares) de componentes anfífilicos y opcionalmente, como mínimo, un agente bioactivo que son sometidos, como mínimo, a una transición de fase cuando se exponen a líquidos acuosos, tales como líquidos corporales, formando de esta manera una matriz bioadhesiva.

10 Muchos agentes bioactivos, incluyendo productos farmacéuticos, nutrientes, vitaminas y otros, tienen una "ventana funcional". Es decir, existe un rango de concentraciones por encima del cual se puede observar que estos agentes proporcionan un cierto efecto biológico. Cuando la concentración en la parte apropiada del cuerpo (por ejemplo, localmente, tal como se demuestra por la concentración en el suero) desciende por debajo de un nivel determinado, no se puede atribuir efecto beneficioso al agente. De manera similar, existe en general un nivel de concentración superior por encima del cual no se consigue ninguna ventaja adicional al aumentar la concentración. En algunos casos, el incremento de la concentración por encima de un nivel determinado tiene como resultado efectos no deseables o incluso peligrosos.

20 Algunos agentes bioactivos tienen una larga vida media biológica y/o una amplia ventana funcional y por lo tanto se pueden administrar ocasionalmente, manteniendo una concentración biológica funcional por encima de un sustancial periodo de tiempo (por ejemplo, desde 6 horas hasta varios días). En otros casos, la velocidad de eliminación es alta y/o la ventana funcional es estrecha y, por lo tanto, para mantener una concentración biológica dentro de esta ventana son necesarias dosis regulares (o incluso continuas) de pequeñas cantidades. Esto puede ser especialmente difícil cuando son deseables vías de administración no orales (por ejemplo, administración parenteral). Además, en algunos casos, tales como en el acoplamiento de implantes (por ejemplo, sustituciones de articulaciones o implantes orales), el área de acción deseada puede no permanecer accesible para administración repetida. En estos casos una administración única debe proporcionar agente activo a nivel terapéutico a lo largo de la totalidad del periodo durante el cual se requiere la actividad.

30 De manera similar, en el caso en que el efecto del agente bioactivo se requiera de forma local, puede ser difícil o poco deseable administrar suficiente cantidad de dicho agente para conseguir el nivel efectivo en la totalidad del cuerpo del sujeto. Esto puede ser debido a efectos no deseables del propio agente (por ejemplo, antiinflamatorios esteroides) o puede ser porque el agente es utilizado para contrarrestar localmente una característica no deseable de un tratamiento sistémico (tal como en quimioterapia) pero que reduciría los efectos del tratamiento primario si se utilizara de manera amplia.

40 Una dificultad importante con las composiciones aplicadas de forma tópica consiste, no obstante, en su duración de acción. Estas composiciones se aplican por su naturaleza a superficies corporales que pueden ser propensas a abrasión, lavado y acción de líquidos corporales o aplicados corporalmente, tales como lágrimas, sudor o mocos. Una situación especialmente difícil para la utilización de preparados tópicos se encuentra en cavidades corporales tales como en el tubo digestivo. La razón de ello es que estas cavidades están dotadas de manera típica de recubrimientos en una membrana mucosa que no tiene adherencia y que se transforma con rapidez. Además, los preparados espesos y viscosos pueden ser difíciles de aplicar de manera efectiva en la boca/garganta o en la parte rectal de la zona inferior del tubo digestivo y son difíciles de fabricar debido a que la elevada viscosidad impide una filtración estéril. No obstante, los compuestos existentes son típicamente de baja viscosidad y de corta duración o de larga duración con el contrapeso de una elevada viscosidad. Además, las composiciones tópicas existentes son frecuentemente capaces de contener solo un bajo nivel de agente activo, debido a la poca compatibilidad entre la composición de base y el agente activo. Esto tiene como resultado una composición que pierde efectividad con rapidez al empezar a disiparse desde el lugar de acción. Por lo tanto, tendría un importante valor el dar a conocer formulaciones tópicas bioadherentes, incluso en superficies mucosas, y que pudieran ser formuladas en forma de preformulaciones de baja viscosidad que pasarán a ser adherentes al establecer contacto con la superficie deseada. Además, sería una ventaja significativa que la formulación fuera protectora, no irritante y que mostrara una considerable resistencia al contacto y exposición a un ambiente acuoso.

55 Los presente inventores han descubierto que al prever preformulaciones que comprenden ciertos componentes anfífilicos, como mínimo un agente bioactivo y un disolvente biológicamente tolerable, especialmente en una fase de baja viscosidad, tal como una solución molecular, se puede generar una preformulación que soluciona muchos de los inconvenientes de las formulaciones anteriores. En particular, la preformulación es fácil de fabricar, se puede filtrar de forma estéril, tiene baja viscosidad (permite una administración fácil y rápida) y/o permite la incorporación de un elevado nivel de agente bioactivo (permitiendo, por lo tanto, la utilización de una cantidad más pequeña de la composición y/o proporcionando un prolongado tiempo de vida efectivo. Las composiciones son formadas a partir de materiales no tóxicos, biotolerables y biodegradables. Son apropiadas para aplicación en áreas sensibles tales como partes sensibles del cuerpo y lugares en los que se produce inflamación, y comprenden lípidos que forman parte de recubrimientos superficiales protectores naturales, por ejemplo, fosfolípidos. Además, debido a la combinación de características bioadhesivas y solubilidad extremadamente baja en agua de los constituyentes principales de las

composiciones, la composición aplicada según la invención es estable a la exposición a medios acuosos y al contacto. El compuesto proporciona además una liberación continuada de una amplia gama de productos activos con una ventana de duración adaptable. La preformulación es por lo tanto muy apropiada para la formación de composiciones de depósito que siguen a la administración no parenteral (por ejemplo, tópica) a cavidades corporales y/o superficiales del cuerpo o en otros lugares, y que están formadas a base de lípidos que pueden proporcionar ventajas intrínsecas en sí mismas, además de formar soportes muy eficaces y depósitos tópicos para los agentes activos.

En un primer aspecto, la presente invención da a conocer una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

a) como mínimo, un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;

b) como mínimo, un fosfolípido;

c) como mínimo, un disolvente orgánico (preferentemente que contiene oxígeno) biocompatible; incluyendo opcionalmente, como mínimo, un agente bioactivo que está disuelto o dispersado en la mezcla de baja viscosidad, en el que la preformulación forma o es capaz de formar, como mínimo, una estructura de fase cristalina líquida después de establecer contacto con un fluido acuoso y/o superficie corporal.

De modo general, el líquido acuoso será un líquido corporal tal como un líquido de una superficie mucosa, lágrimas, sudor, saliva, fluido gastrointestinal, fluido extravascular, fluido extracelular, fluido intersticial o plasma, y la preformulación formará una estructura de fase cristalina líquida cuando establece contacto con una superficie, área o cavidad corporal (por ejemplo, in vivo) después de establecer contacto con el fluido acuoso corporal. La preformulación de la invención no contendrá, de modo general, ninguna cantidad significativa de agua antes de la administración.

En un segundo aspecto de la invención, se prevé también un método para el suministro de un agente bioactivo al cuerpo de un humano o de un animal no humano (preferentemente un mamífero), comprendiendo este método administrar por vía tópica una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

a) como mínimo, un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;

b) como mínimo, un fosfolípido;

c) como mínimo, un disolvente orgánico (preferentemente que contiene oxígeno) biocompatible; e incluyendo, como mínimo, un agente bioactivo disuelto o dispersado en la mezcla de baja viscosidad; mediante el cual formar, como mínimo, una estructura de fase cristalina líquida después de establecer contacto con un fluido acuoso en una superficie corporal. Preferentemente, la preformulación administrada en tal método es una preformulación de la invención como se describe en el presente documento.

El método de administración adecuado para el método indicado de la invención será un método apropiado para el estado a tratar y el agente bioactivo utilizado. Un compuesto de depósito no parenteral bioadhesivo (por ejemplo, tópico) puede ser formado por administración en la superficie de la piel, membranas mucosas y/o uñas, a superficies oftalmológicas, nasales, orales o internas o a cavidades tales como las cavidades nasales, rectales, vaginales o bucales, bolsa periodontal o cavidades formadas después de la extracción de una estructura natural o implantada o antes de la inserción de un implante (por ejemplo, una articulación, "stent", implante cosmético, diente, rellenos dentales u otros implantes).

En un aspecto adicional, la presente invención también da a conocer un método para la preparación de una composición cristalina líquida (especialmente una composición de depósito) que comprende exponer una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:

a) como mínimo, un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;

b) como mínimo, un fosfolípido;

c) como mínimo, un disolvente orgánico (preferentemente que contiene oxígeno) biocompatible; y opcionalmente, como mínimo, un agente bioactivo disuelto o dispersado en la mezcla de baja viscosidad;

a un fluido acuoso en una superficie corporal. Preferentemente, la preformulación administrada es una preformulación de la presente invención como se describe en el presente documento. La exposición a un fluido puede ser internamente dentro de una superior interna de una cavidad corporal, o puede ser en una superficie corporal externa tal como una superficie de la piel, dependiendo de la naturaleza de la composición y cualquier agente activo.

La composición cristalina líquida forma en este método es bioadhesiva como se describe en el presente documento.

En otro aspecto adicional, la presente invención da a conocer un proceso para la formación de una preformulación apropiada para la administración de un agente bioactivo a una superficie de un sujeto (preferentemente un mamífero), comprendiendo dicho proceso formar una mezcla de baja viscosidad de:

a) como mínimo, un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;

b) como mínimo, un fosfolípido;

c) como mínimo, un disolvente orgánico (preferentemente que contiene oxígeno) biocompatible; y opcionalmente

disolver o dispersar, como mínimo, un agente bioactivo en la mezcla de baja viscosidad, o, como mínimo, en uno de los componentes a, b o c antes de formar la mezcla de baja viscosidad. Preferentemente, la preformulación así formada es una formulación de la invención como se describe en el presente documento.

Todavía en otro aspecto adicional, la presente invención da a conocer la utilización de una mezcla de baja viscosidad de:

a) como mínimo, un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;

b) como mínimo, un fosfolípido;

c) como mínimo, un disolvente orgánico biocompatible (preferentemente conteniendo oxígeno); en el que, como mínimo, un agente bioactivo es disuelto o dispersado en la mezcla de baja viscosidad en la fabricación de una preformulación para su utilización en la administración local continuada de dicho agente activo, de manera que dicha preformulación es capaz de formar, como mínimo, una estructura de fase cristalina líquida al establecer contacto con un líquido acuoso.

En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que comprende la administración de una composición de la presente invención, incluyendo opcionalmente un agente activo. En este aspecto, el método de tratamiento es en particular un método para el tratamiento de la inflamación y/o la irritación, especialmente en una superficie corporal y/o en una cavidad corporal tal como el tracto gastrointestinal.

Según otro aspecto, la presente invención da a conocer la utilización de un compuesto, según la presente invención, en la terapia y en particular para la utilización de una composición, según la presente invención, incluyendo opcionalmente un agente activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de inflamación y/o irritación, especialmente en una superficie corporal y/o en una cavidad corporal tal como el tracto gastrointestinal.

La utilización de estructuras de fase no laminar (tales como fases cristalinas líquidas) en el suministro de agentes bioactivos está en la actualidad relativamente bien establecida. Estas estructuras se forman cuando un compuesto amfifílico es expuesto a un disolvente porque el amfifílico tiene grupos polares y apolares que se reúnen para formar regiones polares y apolares. Estas regiones pueden solubilizar de manera efectiva tanto los compuestos polares como los compuestos apolares. Además, muchas de las estructuras formadas por los amfifílicos en disolventes polares y/o apolares tienen un área muy considerable de límite polar/apolar en el que se pueden absorber y estabilizar otros compuestos amfifílicos. Los compuestos amfifílicos pueden ser formulados también para proteger agentes activos, por lo menos en cierta medida, contra ambientes biológicos agresivos, incluyendo enzimas y proporcionando de esta manera un control ventajoso sobre la estabilidad y liberación del agente activo.

La formación de regiones no laminares en los diagramas de fase amfifílico/agua, amfifílico/aceite y amfifílico/aceite/agua es un fenómeno bien conocido. Estas fases comprenden fases cristalinas líquidas, tales como fases cúbica P, cúbica D, cúbica G y hexagonal, que son líquidas a nivel molecular pero que muestran un orden de rango significativamente bajo y la fase L3 que comprende una red bicontinua interconectada de forma múltiple de láminas de bicapa que no son laminares pero que carecen del orden de rango prolongado de las fases cristalinas líquidas. Dependiendo de la curvatura de las láminas amfifílicas, estas fases pueden ser descritas como normales (curvatura media hacia la región apolar) o inversas (curvatura media hacia la región polar).

Las fases líquida no laminar cristalina y L3 son sistemas termodinámicamente estables. Es decir, no son simplemente un estado meta-estable que se separará y/o reformará formando capas, fases laminares o similares, sino que son formas termodinámicas estables de la mezcla lípido/disolvente.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "mezcla de baja viscosidad" se utiliza para indicar una mezcla que puede ser administrada fácilmente a un sujeto y en particular administrada fácilmente por medio de una jeringa y aguja estándar o de un pulverizador de bomba/aerosol. Esto puede ser indicado, por ejemplo, por la capacidad de dispensación desde una jeringa de un solo uso de 1 ml mediante una aguja de 22 awg (o medida 23) por presión

5 manual. En una realización especialmente preferente, la mezcla de baja viscosidad debe ser una mezcla capaz de pasar a través de una membrana de filtrado estéril estándar, tal como un filtro para jeringa de 0,22 μm . En otras realizaciones preferentes, se puede definir una función similar de viscosidad apropiada como viscosidad de una preformulación que puede ser pulverizada utilizando un dispositivo de bomba de compresión o dispositivo de pulverización a presión utilizando un equipo de pulverización convencional. Un rango típico de viscosidades adecuadas sería, por ejemplo 0,1 a 5.000 mPas, preferentemente 1 a 1.000 mPas a 20°C.

10 Se ha observado que por adición de pequeñas cantidades de un disolvente de baja viscosidad, tal como se indica en esta descripción, se puede conseguir un cambio muy significativo de la viscosidad. Tal como se ha indicado en la figura 2, por ejemplo, la adición de 5% de disolvente solamente puede reducir la viscosidad 100 veces y la adición de 10% puede reducir la viscosidad hasta 10.000 veces. A efectos de conseguir este efecto sinérgico no lineal de reducción de la viscosidad es importante utilizar un disolvente con baja viscosidad apropiada y polaridad adecuada.

15 Estos disolventes comprenden los que se describen más adelante.

20 Son ejemplos especialmente preferentes de mezclas de baja viscosidad las soluciones moleculares y/o fases isotrópicas tales como fases L_2 y/o L_3 . Tal como se ha descrito, la fase L_3 es una fase no laminar de láminas interconectadas que tiene una cierta estructura de fase pero que carece del orden de rango largo de una fase cristalina líquida. A diferencia de las fases cristalinas líquidas que son, en general, altamente viscosas, las fases L_3 son de baja viscosidad.

25 Evidentemente, las mezclas de una solución de fase L_3 y solución molecular y/o partículas de fase L_3 suspendidas en una solución molecular en masa de uno o varios componentes son también adecuadas. La fase L_2 es la llamada fase "micelar inversa" o microemulsión. De manera más preferente, las mezclas de baja viscosidad son soluciones moleculares, fases L_3 y mezclas de las mismas. Las fases L_2 son menos preferentes excepto en el caso de fases expandidas L que se describen más adelante.

30 La presente invención da a conocer una preformulación que comprende componentes (a, b, c) y opcionalmente y preferentemente, como mínimo, un agente bioactivo, tal como se indica en la propia descripción. Una de las considerables ventajas de las preformulaciones de la presente invención es que los componentes (a) y (b) pueden ser formulados dentro de un amplio rango de proporciones. En particular, es posible preparar y utiliza preformulaciones de la presente invención que tienen una proporción mucho más elevada de fosfolípidos con respecto a diacil lípido neutro y/o tocofenol que lo que se podía conseguir anteriormente sin riesgo de separación de fases y/o viscosidades inaceptablemente elevadas de la preformulación. Las relaciones de peso de los componentes a:b pueden ser cualesquiera desde 5:95 hasta 95:5. Las proporciones preferentes estarían generalmente entre 90:10 y 20:80 y más preferentemente entre 85:15 y 30:70. En una realización preferente de la invención existe una proporción mayor de componente b que de componente a. Es decir, la relación de peso a:b se encuentra por debajo de 50:50, por ejemplo, por debajo de 48:52 a 2:98, preferentemente de 40:60 a 10:90 y más preferentemente de 35:65 a 20:80.

40 La cantidad del componente c en las preformulaciones de la invención será, como mínimo, suficiente para proporcionar una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una solución molecular, según lo anterior) de los componentes a, b y c y se determinará fácilmente para cualquier combinación específica de componentes por métodos estándar. El comportamiento de fase en sí mismo puede ser analizado por técnicas tales como observación visual en combinación con microscopía con luz polarizada, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica de criotransmisión (crio- TEM) para buscar soluciones, fases L_2 o L_3 , o fases cristalinas líquidas. La viscosidad puede ser medida directamente por el método estándar. Tal como se ha descrito en lo anterior, una viscosidad práctica apropiada es aquella que puede ser aplicada de manera efectiva mediante jeringa y en especial filtrada hasta estado estéril y/o pulverizada mediante una bomba o pulverizador a presión. Esto será evaluado fácilmente tal como se ha indicado en esta descripción. La máxima cantidad de componente c a incluir dependerá de la aplicación exacta de la preformulación, pero en general las propiedades deseadas se conseguirán en cualquier cantidad que forme una mezcla de baja viscosidad (por ejemplo, una solución molecular, tal como se ha descrito) y/o una solución con viscosidad suficientemente baja.

55 Dado que la administración de cantidades innecesariamente grandes de disolvente a un sujeto es en general poco deseable, la cantidad de componente c puede estar limitada en una realización a no más de diez veces (por ejemplo, tres veces) la cantidad mínima requerida para formar una mezcla de baja viscosidad, preferentemente no más de cinco veces y de modo más preferente no más del doble.

60 También se pueden utilizar proporciones más elevadas de disolvente para aplicaciones no parenterales (por ejemplo, tópicas) de la invención, no obstante, en especial cuando se aplican las superficies exteriores del cuerpo, en las que el disolvente se perderá por evaporación en vez de ser absorbido por el cuerpo. Para estas aplicaciones, se puede utilizar hasta 100 veces la cantidad mínima de disolvente (por ejemplo, hasta 95% en peso del compuesto, preferentemente hasta el 80% en peso y más preferentemente hasta el 50% en peso), especialmente en el caso en el que se desea un depósito no parenteral con una capa muy delgada.

En el caso en que las composiciones de la invención estén formuladas en forma de composiciones de pulverización por aerosol (por ejemplo, para el suministro tópico de un agente activo), la composición puede comprender también un propulsor. Estas composiciones pueden incluir también una elevada proporción de componente disolvente c), tal como se ha considerado en lo anterior, dado que una gran cantidad del disolvente se evaporará cuando la composición es dispensada, particularmente bajo la acción del propulsor.

Son propulsores adecuados los compuestos volátiles que se mezclarán con la composición de la invención bajo la presión del dispensador de pulverización, sin generar mezclas de alta viscosidad. Evidentemente deben tener una aceptable biocompatibilidad. Se identificarán fácilmente los propulsores adecuados por simple comprobación y ejemplos incluyendo hidrocarburos (especialmente hidrocarburos C1 a C4), dióxido de carbono y nitrógeno. También pueden ser adecuados los hidrofluorocarbonados volátiles, tales como HFCs 134, 134a, 227ea y/o 152a.

Como norma general, el peso del componente c típicamente estará alrededor de 0,5 hasta el 50% del peso total de la solución a-b-c. Esta proporción puede ser limitada entre 2 y 30% o entre 5 y 20% en peso. No obstante, tal como se ha indicado en lo anterior, en el caso de una composición para pulverización, especialmente con un propulsor, la cantidad de c puede superar el 50%.

Las formulaciones de la invención pueden contener adicionalmente pequeñas proporciones de otros agentes, tales como polímeros que son solubles en el precursor. Estos polímeros pueden actuar como refuerzo de la fase cristalina líquida expandida, de manera que una película fijada a una superficie mucosa queda acoplada de manera más intensa.

Un "refuerzo" según el mismo principio podría ser obtenido también empapando una matriz (papel, red de polímero, o similar) con el precursor. Después de aplicar este "parche" a la piel, la formulación puede actuar por sí misma como una cola. En contraste con los adhesivos convencionales para el recubrimiento de tejidos dañados, no obstante, las formulaciones de la invención son adhesivas incluso con respecto a membranas mucosas y no son irritantes. En muchos casos, son en realidad calmantes por sus propios efectos, tal como se describe y pueden contener agentes activos adecuados.

El componente "a", tal como se indica en esta descripción, es un componente líquido neutro, que comprende un grupo de "cabecera" polar y también grupos de "cola" no polares. De modo general, las partes de cabecera y cola del lípido serán unidas por una fracción éster, pero este acoplamiento puede tener lugar por medio de un éter, una amida, un enlace carbono-carbono u otros acoplamientos. Son grupos polares preferentes de cabecera los grupos no iónicos y comprenden polioles, tales como glicerol, diglicerol y fracciones de azúcares (tales como fracciones basadas en inositol y glucosil) y ésteres de polioles, tales como ésteres de acetato o succinato. Son grupos polares preferentes los grupos glicerol y diglicerol, especialmente glicerol.

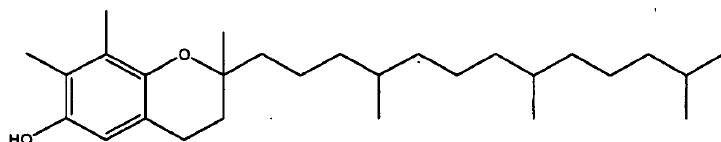
En un aspecto preferente, el componente a es un diacil lípido, por el hecho de que tiene dos grupos de "cola" no polares. Esto es generalmente preferible a la utilización de mono-acil lípidos ("liso") porque estos son típicamente menos bien tolerados in vivo. Los dos grupos no polares pueden tener el mismo o distinto número de átomos de carbono y cada uno de ellos puede ser independientemente saturado o no saturado. Se incluyen entre los ejemplos de grupos no polares el C6-C32 alquilo y grupos alcalino que se encuentran típicamente presentes como ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Estos se describen frecuentemente haciendo referencia al número de átomos de carbono y al número de insaturaciones en la cadena de carbono. De este modo, CX:Z indica una cadena de hidrocarburo que tiene X átomos de carbono y Z insaturaciones. Entre los ejemplos se incluyen en especial caproilo (C6:0) capriloilo (C8:0), caprilo (C10:0), 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) y lignoceroilo (C24:9). Por lo tanto, las cadenas no polares típicas se basan en los ácidos grasos de lípidos éster naturales, incluyendo ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitánico, palmitólico, esteárico, oleico, elaidico, linoleico, linolénico, araquidónico, behénico o lignocérico, o los correspondientes alcoholes. Las cadenas no polares preferentes son de ácido palmítico, esteárico, oleico y linoleico, particularmente de ácido oleico.

El diacil lípido, cuando se utiliza como la totalidad o parte del componente "a", puede ser sintético o se puede derivar de fuentes naturales purificadas y/o modificadas químicamente, tales como aceites vegetales. Se pueden utilizar mezclas de cualquier número de diacil lípidos como componente a. De modo más preferente, este componente incluirá, como mínimo, una parte de diacil glicerol (DAG), especialmente glicerol dioleato (GDO). En una realización favorable, el componente a consiste en los DAG. Estos pueden ser un DAG único o una mezcla de varios DAG. Un ejemplo altamente preferente es un DAG que comprende, como mínimo, el 50% y preferentemente un mínimo de 80% e incluso comprendiendo sustancialmente el 100% de GDO.

Una clase alternativa o adicional altamente preferente de compuestos para su utilización, totalidad o parte de un componente a son los tocoferoles. Tal como se utiliza en esta descripción, el término "tocoferol" es utilizado para indicar un tocoferol lípido no iónico, frecuentemente conocido como vitamina E y/o sales adecuadas y/o análogos del mismo. Los análogos adecuados serán aquellos que proporcionan el comportamiento de fase, falta de toxicidad y cambio de fase ante la exposición a líquidos acuosos, que caracterizan las composiciones de la presente invención.

Estos análogos no formarán de manera general estructuras de fase cristalina líquida, tal como un compuesto puro en agua. Los tocoferoles más preferentes son el propio tocoferol que tiene la estructura que se indica más adelante.

- 5 Evidentemente, en especial en el caso en que se haya purificado de una fuente de procedencia natural, puede haber una pequeña proporción de "contaminante" no tocoferol, pero ello no será suficiente para alterar el comportamiento de fase ventajoso o falta de toxicidad. De manera típica, un tocoferol no contendrá más del 10% de compuestos análogos a no tocoferol, preferentemente no más del 5% y de manera más preferente no más del 2% en peso.



Tocopherol

- 15 En otra realización ventajosa de la invención, el componente a) consiste esencialmente en tocoferoles, en particular el tocoferol, tal como se ha mostrado.

- 20 Una combinación preferente de constituyentes para el componente a) es una mezcla de, como mínimo, un DAG (por ejemplo GDO) con un mínimo de un tocoferol. Estas mezclas incluyen de 2:98 a 98:2 en peso de tocoferol:GDO, por ejemplo, de 10:90 a 90:10 tocoferol:GDO y especialmente de 20:80 a 80:20 de estos compuestos. También son adecuadas mezclas similares de tocoferol con otros DAG.

- 25 El componente "b" de la presente invención es, como mínimo, un fosfolípido. Igual que el componente a, este componente comprende un grupo de cabecera polar y, como mínimo, un grupo de cola no polar. La diferencia entre componentes a y b reside principalmente en el grupo polar. Las partes no polares pueden ser, por lo tanto, derivadas de manera adecuada de ácidos grasos o de forma correspondiente alcoholes considerados y en lo anterior para el componente a. Éste será típicamente el caso de que el fosfolípido contenga dos grupos no polares, si bien uno o varios constituyentes de este componente pueden tener una fracción no polar. En el caso en el que se encuentren presentes más de un grupo no polar, éstos pueden ser iguales o distintos.

- 30 Los grupos de "cabecera" polares fosfolípidos incluyen fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol. La más preferente es la fosfatidilcolina (PC). En una realización preferente, el componente b) consiste de un mínimo de 50% PC, preferentemente como mínimo 70% PC y de manera más preferente, como mínimo 80% PC. El componente b) puede consistir esencialmente en PC.

- 35 La porción de fosfolípido, incluso de forma más adecuada que cualquier porción de diacil lípido, se puede derivar de una fuente de procedencia natural. Se incluyen entre las fuentes adecuadas de fosfolípidos, los huevos, corazón (por ejemplo, bovino), sesos, hígado (por ejemplo, bovino) y fuentes de procedencia vegetales, incluyendo soja. Estas fuentes pueden proporcionar uno o varios componentes b, que pueden comprender cualquier mezcla de fosfolípidos.

- 40 Dado que las preformulaciones de la invención pueden ser administradas a un sujeto para la liberación controlada de un agente activo, es preferible que los componentes a y b sean biocompatibles. A este respecto, es preferente utilizar, por ejemplo, diacil lípidos y fosfolípidos en vez de compuesto mono-acil (liso). Una notable excepción de ello es el tocoferol que se ha descrito en lo anterior. Si bien tiene solamente una cadena de alquilo, éste no es un lípido "liso" en el sentido convencional. La naturaleza del tocoferol, como vitamina esencial bien tolerada, la hace evidentemente muy apropiada en cuanto a biocompatibilidad.

- 45 La naturaleza de las composiciones de la invención adecuada para calmar y curar irritaciones e inflamaciones en la superficie del cuerpo hace muy importante la necesidad de disponer de lípidos bien tolerados. En particular, la composición de lípido se encontrará presente con una concentración elevada en contacto con tejidos que pueden estar dañados o inflamados. Como resultado, un nivel muy elevado de compatibilidad de, por ejemplo, los diacil lípidos de la presente invención es significativo en comparación con componentes menos tolerados, tales como monoacil lípidos.

- 50 Además, es muy preferible que los lípidos y fosfolípidos de los componentes a y b sean de tipo natural (tanto si se derivan de una fuente de procedencia natural o son de origen sintético). Los lípidos que se presentan de forma natural tienden a provocar una menor inflamación y reacción del cuerpo del sujeto. No solamente es más cómodo para el sujeto, sino que puede aumentar el tiempo de permanencia de la composición de depósito resultante, dado que se acumula en el lugar de administración una menor actividad del sistema inmune y existe una menor tendencia en el sujeto a alterar dicha área. No obstante, en ciertos casos puede ser deseable incluir una parte de un lípido de procedencia no natural en los componentes a y/o b. Éste puede ser, por ejemplo, un "éter lípido" en el que los grupos de cabecera y de cola están unidos por un enlace éter en vez de un éster. Estos lípidos no naturales pueden

ser utilizados, por ejemplo, para alterar la tasa de degradación del compuesto de depósito resultante al tener una mayor o menor solubilidad o vulnerabilidad a mecanismos de descomposición presentes en el lugar de liberación del agente activo. Si bien todas las proporciones se encuentran dentro del ámbito de la presente invención, en general, como mínimo, el 50% de cada uno de los componentes a y b serán lípidos naturales. Esto será preferentemente un

5

Dos combinaciones espacialmente preferentes de componentes a y b son GDO con PC y tocoferol con PC, especialmente en el rango de 30-90% en peso GDO/tocoferol, 10-60% en peso PC y 1-30% disolvente (especialmente etanol, NMP y/o isopropanol). Las combinaciones más preferentes son 35-60% (por ejemplo, 40-55) GDO con 20-50% (por ejemplo, 25-45%) PC. Estas son especialmente adecuadas en combinación con etanol, en particular de 5- 25% (por ejemplo, 7 a 19%).

10

Además de los compuestos anfifílicos a y b, las preformulaciones de la invención pueden contener también componentes anfifílicos adicionales a niveles relativamente bajos. En una realización de la invención, la preformulación contiene hasta 10% (en peso de los componentes a y b) de un anfifílico con carga, en particular un anfifílico aniónico, tal como un ácido graso. Son ácidos grasos preferentes para este objetivo los ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitánico, palmitólico, esteárico, oleico, elaidico, linoleico, linolénico, araquidónico, behénico o linocérico, o los correspondientes alcoholes. Los ácidos grasos preferentes son ácido palmítico, esteárico, oleico y linoleico, en particular el ácido oleico. Es especialmente ventajoso que este componente sea utilizado en combinación con un agente activo péptido catiónico (véase más adelante). La combinación de un lípido aniónico y un péptido catiónico se cree que proporciona una composición de liberación continuada de valor específico. Ello puede ser debido en parte a una protección incrementada del péptido con respecto a las enzimas de degradación presentes in vivo.

15

20

El componente c de las preformulaciones de la invención es un disolvente orgánico que contiene oxígeno. Dado que la preformulación está destinada a generar una composición de depósito/bioadhesiva después de su administración (por ejemplo, in vivo), después del contacto con un fluido acuoso, es deseable que este disolvente sea tolerable para el sujeto y sea capaz de mezclarse con el líquido acuoso y/o de difundirse o disolverse desde la preformulación al líquido acuoso. Son preferentes, por lo tanto, disolventes que tienen, como mínimo, una solubilidad moderada en el agua.

25

30

Un caso especial es aquél en el que la composición de la invención es formulada como composición de pulverización como aerosol. En este caso, se podrá apreciar que el componente c comprende el propulsor, que tiene una solubilidad acuosa reducida. Todas las proporciones de mezcla desde propulsor esencialmente puro a principalmente oxígeno conteniendo disolventes orgánicos pueden ser tomadas en consideración. Cuando se administra la formulación, el propulsor se evaporará en gran medida. Cuando c constituye principalmente el propulsor, un incremento instantáneo de viscosidad puede ser observado después de la pulverización de la formulación. Esto es debido a la rápida evaporación del propulsor y puede tener la ventaja de una retención inicial más eficaz en el lugar de aplicación y puede evitar la desventaja potencial de que la formulación tenga una baja viscosidad durante el "curado" (absorción de agua y transformación de fase pasando a fase cristalina líquida con elevada viscosidad).

35

40

En una versión preferente, el disolvente es tal que una adición relativamente pequeña a la composición que comprende a y b, es decir, por debajo del 20% y más preferentemente por debajo del 16%, por ejemplo, hasta el 10% o incluso menor, proporciona una gran reducción de viscosidad de un orden de magnitud o más. Tal como se ha descrito, la adición de 10% de disolvente puede proporcionar una reducción de dos, tres o incluso cuatro órdenes de magnitud en la viscosidad con respecto a una composición libre de disolvente, aún en el caso de que dicha composición sea una solución o fase L_2 que no contiene disolvente o un disolvente no adecuado, tal como agua (sujeto al caso especial que se explica más adelante) o glicerol.

45

50

Se incluyen entre los disolventes típicos adecuados para su utilización como componente c, como mínimo, un disolvente seleccionado entre alcoholes, acetonas, ésteres (incluyendo lactonas), éteres, amidas y sulfóxidos. Se incluyen entre los ejemplos de alcoholes adecuados el etanol, isopropanol y glicerol. Los monooles son preferibles a los dioles y polioles. En el caso en que se utilicen dioles o polioles, ello se lleva a cabo preferentemente en combinación con una cantidad, como mínimo, igual de monool u otro disolvente preferente. Entre los ejemplos de las cetonas se incluye acetona, n-metil pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona y carbonato de propileno. Entre los éteres adecuados se incluye dietiléter, glicofuro, dietilen glicol monoetil éter, dimetilisobarbida y glicoles de polietileno. Entre los ésteres adecuados se incluye acetato de etilo y acetato de isopropilo y dimetil sulfuro como disolvente de sulfuro adecuado.

55

60

Entre las amidas y sulfóxidos adecuados se incluye dimetilacetamida (DMA) y dimetilsulfóxido (DMSO), respectivamente.

Entre los disolventes menos preferentes se incluyen dimetil isosorbida, alcohol tetrahidrofurfurílico, diglima y etil lactato. El disolvente más preferente comprende etanol y en particular consiste en un mínimo de 80% de etanol, preferentemente un mínimo de 90% etanol.

65

Dado que las preformulaciones tienen que ser administradas a un individuo vivo, es necesario que el componente disolvente c sea suficientemente biocompatible. El grado de esta biocompatibilidad dependerá del método de aplicación y, dado que el componente c puede ser cualquier mezcla de disolventes, se puede encontrar presente una cierta cantidad de disolvente que no sería aceptable en grandes cantidades. De modo general, no obstante, el disolvente o mezcla que forma el componente c no debe provocar reacciones inaceptables del sujeto al que se le administra. De modo general, estos disolventes serán hidrocarburos o preferentemente hidrocarburos que contienen oxígeno, tanto opcionalmente con otros sustituyentes, tales como grupos que contienen nitrógeno. Es preferible que poca cantidad o ninguna del componente c contenga hidrocarburos sustituidos por alógenos, puesto que éstos tienden a tener una menor biocompatibilidad. En el caso en que sea necesaria una parte de disolvente halogenado, tal como diclorometano o cloroformo, esta proporción será minimizada de forma general. Evidentemente, el rango de disolventes adecuados será mayor en formulaciones para aplicación a superficies sonoras externas que a superficies internas sensibles y/o dañadas en las que solamente son aceptables los agentes más biocompatibles. Además, en el caso de composiciones pulverizables de aerosol, también se pueden considerar los hidrocarburos halogenados como propulsor, dado que se evaporará en gran medida durante la administración.

El componente c utilizado en esta invención puede ser un disolvente único o una mezcla de disolventes adecuados, pero en general tendrá una baja viscosidad. Esto es importante porque uno de los aspectos clave de la presente invención es que proporciona preformulaciones que tienen baja viscosidad y un papel básico de un disolvente adecuado que consiste en reducir esta viscosidad. Esta reducción será una combinación del efecto de baja viscosidad del disolvente y el efecto de las interacciones moleculares entre la composición del disolvente y el lípido. Una observación de los presentes inventores es que los disolventes que contienen oxígeno de baja viscosidad que se describen tienen muchas ventajas e interacciones moleculares inesperadas con las partes de líquido del compuesto, proporcionando, por lo tanto, una reducción no lineal de viscosidad con adición de un pequeño volumen de disolvente.

La viscosidad del componente disolvente de "baja viscosidad" c (disolvente único o mezcla de disolventes) no debe ser superior de manera típica a 18 mPas a 20°C. Preferentemente no será superior a 15 mPas, más preferentemente no superior a 10 mPas y de modo más preferente no superior a 7 mPas a 20°C.

El componente disolvente c se perderá de manera general, por lo menos parcialmente, en la formación de la composición de depósito/bioadhesivo al establecer contacto con una superficie (por ejemplo, una superficie corporal o la superficie de un implante) o se diluirá por absorción de agua del medio ambiente y/o de los tejidos. Por lo tanto, es preferible que el componente c sea, como mínimo, en cierta medida miscible y/o dispersable en agua y, como mínimo, no debe repeler el agua en medida tal que se impide la absorción del agua. Asimismo, a este respecto, los disolventes que contienen oxígeno con un número relativamente pequeño de átomos de carbono (por ejemplo, hasta 10 átomos de carbono, preferentemente hasta 8 átomos de carbono) son preferibles. Como es evidente, en el caso en que se encuentre presente un mayor número de átomos de oxígeno, el disolvente tenderá a permanecer soluble en agua con un gran número de átomos de carbono. La proporción de carbono a heteroátomo (por ejemplo, N, O, preferentemente oxígeno) será, por lo tanto, frecuentemente alrededor de 1:1 a 6:1, preferentemente de 2:1 a 4:1. En caso de que se utilice un disolvente con una proporción que se encuentre fuera de uno de estos rangos preferentes, entonces será preferentemente no superior a 75%, preferentemente no superior al 50% en combinación con un disolvente preferente (tal como etanol). Este se puede utilizar, por ejemplo, para disminuir la tasa de evaporación del disolvente de la preformulación a efectos de controlar la velocidad de formación del depósito cristalino de líquido.

Otra ventaja de las preformulaciones de la presente invención consiste en que se puede incorporar un mayor nivel de agente bioactivo en el sistema. En particular mediante la elección apropiada de componentes a-c (especialmente c) se pueden disolver elevados niveles de agente activo o se pueden suspender en las preformulaciones. De modo general, los componentes lípidos en ausencia de agua se solubilizan relativamente poco pero en presencia de agua forman fases demasiado viscosas para administrar con facilidad. Se pueden incluir proporciones más elevadas de agente bioactivo por utilización de disolventes apropiados como componente c y este nivel se disolverá en el compuesto de depósito al formarse in situ o puede formar microgotas o microcristales que gradualmente se disuelven y liberan agente activo.

Una elección adecuada de disolvente será posible mediante experimentación rutinaria dentro de las normas que se dan a conocer en esta descripción. En particular, los presentes inventores han descubierto que la combinación de un disolvente de alcohol de bajo peso molecular (tal como etanol o isopropanol) con los componentes lípidos de la presente invención es inesperadamente eficaz en la solubilización de una amplia cantidad de medicamentos y otras moléculas activas.

Las preformulaciones de la presente invención no contienen, de manera típica, cantidades significativas de agua.

Dado que es básicamente imposible eliminar cualquier traza de agua de una composición de lípido, ella se tiene que tomar como indicación de que solamente existe una traza mínima de agua que no puede ser eliminada con facilidad.

Esta cantidad será en general menor del 1% en peso, preferentemente menor de 0,5% en peso de la preformulación.

5 En un aspecto preferentes, las preformulaciones de la invención no contendrán glicerol, etilen glicol o propilen glicol y no contendrán más que trazas de agua, tal como se ha descrito.

10 En algunos casos, la composición puede contener trazas de agua (o un disolvente polar con características similares) tales que forman una fase con viscosidad bastante baja L_2 (miscelar inversa). Esto puede ayudar también a solubilizar ciertos principios activos en la formulación, particularmente los que son solamente solubles en agua.

15 No obstante, existe una cierta realización de la presente invención en la que se pueden tolerar proporciones más elevadas de agua. Este es el caso en el que se encuentra presente agua como parte del componente disolvente en combinación con un componente c adicional miscible en agua (disolvente único o mezcla). En esta realización, se puede encontrar presente hasta el 10% en peso de agua suponiendo que se encuentre también presente, como mínimo, el 3% en peso, preferentemente un mínimo de 5% y más preferentemente un mínimo del 7% en peso de componente c, siendo dicho componente c miscible en agua y que la preformulación resultante sigue siendo no viscosa y, por lo tanto, no forma una fase cristalina líquida. De modo general, existirá una mayor cantidad de componente c en peso que el peso de agua incluido en la preformulación. Los disolventes más adecuados para utilizar con agua en este aspecto de la invención comprenden etanol, isopropil alcohol, NMP, acetona y acetato de etilo.

20 Las preformulaciones de la presente invención contienen uno o varios agentes bioactivos (descritos de manera equivalente como "agentes activos"). Los agentes activos pueden ser cualquier compuesto que tenga el efecto biológico o fisiológico deseado, tal como una proteína, medicamento, antígeno, nutriente, cosmético, fragancia, agente de sabor, de diagnóstico, agente farmacéutico, vitamina o agente de dieta y se formulará a nivel suficiente para proporcionar una concentración in vivo y un nivel funcional (el cual es de manera general una concentración local para composiciones tópicas).

25 Los agentes medicamentosos que pueden ser suministrados por la presente invención incluyen medicamentos que actúan sobre células y receptores, tales como nervios periféricos, receptores adrenérgicos y receptores colinérgicos, músculos del esqueleto, sistema cardiovascular, músculos lisos, sistema de circulación de sangre, sistema endocrino y de hormonas, sistema circulatorio de la sangre, lugares sinópticos, lugares de articulaciones neuroefectoras, sistema inmunológico, sistema reproductor, sistema esquelético, sistema autacoide, sistemas alimenticio y de secreción, sistema histamínico y sistema nervioso central. Los agentes medicamentosos destinados a efectos estimuladores o inhibitorios locales sobre enzimas o proteínas pueden ser suministrados también por la presente invención. El efecto del agente medicamentoso suministrado puede ser asociado también con efectos directos en la síntesis de ADN o ARN, tales como transcripción, traducción o modificación post-traducción. También estos efectos pueden ser estimuladores e inhibidores.

30 Se incluyen, sin que ello sirva de limitación, entre los ejemplos de medicamentos a suministrar por el compuesto de la presente invención: agentes antibacterianos, tales como β -lactamas o antibióticos péptidos macrocíclicos, agentes antifúngicos, tales como polien macrolidas (por ejemplo, amfotericina B) o antifúngicos de azol, medicamentos anticancerosos y/o antivíricos, tales como análogos de nucleótidos, paclitaxel y derivados del mismo, medicamentos antiinflamatorios, tales como medicamentos antiinflamatorios no esteroides y corticosteroides, medicamentos cardiovasculares tales como agentes para el incremento o reducción de la presión sanguínea (especialmente de acción local), analgésicos y prostaglandinas y derivados. Entre los agentes de diagnóstico se incluyen compuestos etiquetados con radionucleidos y agentes de contraste incluyendo agentes de incremento de contraste de rayos X, de ultrasonidos y MRI (especialmente para aplicación a una superficie interna de una cavidad corporal). Entre los nutrientes se incluyen vitaminas, coenzimas, suplementos de dieta, etc. que pueden ser utilizados, por ejemplo, para recuperación de los efectos de un medicamento sistémico, tal como recuperación mediante folato a partir de un análogo de folato, tal como metotrexato.

35 Se incluyen entre los agentes activos especialmente adecuados los que normalmente tendrían un tiempo de permanencia corto en el cuerpo debido a su rápida descomposición o secreción y los que tienen una reducida biodisponibilidad oral, especialmente en el caso de que su efecto pueda ser proporcionado por tratamiento tópico, derivando de esta manera la absorción sistémica. Entre éstos se incluyen los péptidos, proteínas y agentes activos basados en ácidos nucleicos, hormonas y otros agentes naturales en sus formas originales o modificadas. Por la administración de dichos agentes en forma de composiciones de depósito bioadhesivo, formadas a partir de la preformulación de la presente invención, los agentes son recibidos a un nivel continuado durante un largo periodo de tiempo a pesar de tener tasas de eliminación sistémica rápida. Esto ofrece ventajas evidentes en términos de estabilidad y de adaptación del paciente con respecto a la dosificación múltiples veces cada día durante el mismo periodo. En una realización preferente, el agente activo tiene una media vida biológica (después de la entrada en el torrente sanguíneo) de menos de 1 día, preferentemente menos de 12 horas y, más preferentemente, menos de 6 horas. En algunos casos, esto puede llegar a un valor bajo de 1-3 horas o menos. Son agentes adecuados asimismo aquellos que tienen una biodisponibilidad oral reducida con respecto a la que se consigue por inyección, para el caso en el que el agente activo tiene asimismo o alternativamente una biodisponibilidad inferior al 0,1%,

especialmente inferior al 0,05% en formulaciones orales. De modo similar, algunos agentes serían poco apropiados o no deseables cuando son administrados sistémicamente, pero se pueden administrar localmente, particularmente a superficies externas.

5 Los agentes activos basados en péptidos y proteínas son altamente adecuados para su inclusión en las composiciones de depósito aplicadas superficialmente, según la invención. Estos agentes se pueden incluir por su efecto local o se pueden aplicar a una superficie para su acción sistémica. Los agentes activos adecuados para el efecto local o sistémico comprenden medicamentos humanos y veterinarios seleccionados del grupo que consiste en hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y sus fragmentos, angiotensina y sus péptidos relacionados, anticuerpos y sus fragmentos, antígenos y sus fragmentos, péptidos natriuréticos atriales, péptidos bioadhesivos, bradiquininas y sus péptidos correspondientes, calcitoninas y sus péptidos correspondientes, fragmentos de proteínas receptoras de superficie celular, péptidos quimiotácticos, ciclosporinas, citoquinas, dinorfinas y sus péptidos correspondientes, fragmentos de endorfinas y P-lidotropina, encefalina y sus proteínas correspondientes, inhibidores de enzimas, péptidos inmunoestimulantes y poliaminoácidos, fragmentos de fibronectina y sus péptidos correspondientes, péptidos gastrointestinales, agonistas y antagonistas de hormonas liberadoras de gonadotropina (GnRH), péptidos similares a glucagones, péptidos liberadores de hormonas de crecimiento, péptidos inmunoestimulantes, insulinas y factores de crecimiento similares a la insulina, interleuquinas, hormonas liberadoras de hormonas luteinizante (LHRH) y sus péptidos correspondientes, hormonas estimulantes de melanocitos y sus péptidos correspondientes, péptidos relacionados con localización de señal nuclear, neurotensinas y sus péptidos correspondientes, péptidos neurotransmisores, péptidos opioides, oxitocinas, vasopresinas y sus péptidos correspondientes, hormonas paratiroides y sus fragmentos, proteína quinasa y sus péptidos correspondientes, somatostatinas y sus péptidos correspondientes, sustancia P y sus péptidos correspondientes, factores de crecimiento transformantes (TGF) y sus péptidos correspondientes, fragmentos de factor de necrosis tumoral, toxinas y toxoides y péptidos funcionales, tales como péptidos anticáncer incluyendo angiostatinas, péptidos antihipertensión, péptidos anticoagulación de la sangre y péptidos antimicrobianos; seleccionados del grupo que consiste en proteínas, tales como inmunoglobulinas, angiogeninas, proteínas morfogénicas de los huesos, quimioquinas, factores estimuladores de colonias (CSF), citoquinas, factores de crecimiento, interferones (tipo I y II), interleuquinas, lectinas, factores inhibidores de leucemia, factores de células madre, factores de crecimiento transformante y factores de necrosis tumoral.

30 Otra considerable ventaja de las composiciones de depósitos de la presente invención es que los agentes activos son liberados gradualmente a lo largo de prolongados periodos de tiempo sin necesidad de dosis repetidas. La composición es, por lo tanto, muy adecuada para niños o personas cuyo estilo de vida es incompatible con un régimen de dosificación fiable o repetido. También para actividades de "estilo de vida" en el que el inconveniente de la repetición de las dosis pudiera compensar las ventajas del agente activo.

35 Los péptidos catiónicos son particularmente adecuados para su utilización en el caso en que una parte de la preformulación comprenda un agente anfifílico aniónico, tal como un ácido graso. En esta realización, los péptidos preferentes comprenden octreotida, lanreotida, calcitonina, oxitocina, interferón beta y gama, interleuquinas 4, 5, 7 y 8 y otros péptidos que tienen un punto isoeléctrico por encima de pH 7, especialmente por encima de pH 8.

40 En un aspecto preferente de la presente invención el compuesto de la invención es tal que una fase (I_2), o una fase mixta incluyendo la fase (I_2), se forma en la exposición a fluidos acuosos y un agente activo polar es incluido en la composición. Se incluyen como agentes polares activos especialmente adecuados los péptidos y proteínas activas, oligo nucleótidos y agentes con pequeña solubilidad en el agua, incluyendo los indicados anteriormente. Son de particular interés en este aspecto el péptido octreótido y otros péptidos relacionados con la somatostatina, interferones alfa y beta, péptidos tipo glucagón 1 y 2 y sus agonistas receptores, luprorelina y otros agonistas GnRH, abarelix y otros antagonistas GnRH, interferón alfa y beta, zolendronato e ibandronato y otros bifosfonatos y clorhexidina activa polar (por ejemplo, digluconato de clorhexidina o diclorhidrato de clorhexidina). Consideraciones para exclusión. La mayor parte de los que se han indicado como especialmente interesantes están destinados a dosificación parenteral, excepto la clorhexidina.

55 La cantidad de agente bioactivo a formular con las preformulaciones de la presente invención dependerá de la dosis funcional y del periodo durante el cual el compuesto de depósito formado después de la administración debe proporcionar liberación continuada. De manera típica, la dosis formulada para un agente específico se encontrará alrededor del equivalente de la dosis individual normal multiplicada por el número de veces superior a la duración esperada de acción que debe proporcionar la formulación. Evidentemente, esta cantidad deberá ser adaptada para tener en cuenta cualesquiera efectos adversos de una dosis grande al inicio del tratamiento y, por lo tanto, de manera general ésta será la dosis máxima utilizada. La cantidad precisa adecuada en cada caso se determinará fácilmente por la adecuada experimentación.

60 Las formulaciones de la presente invención pueden formar depósitos no parenterales en los que el agente activo es liberado lentamente en una superficie corporal. Es particularmente significativo que los compuestos generados a partir de las preformulaciones son bioadhesivos porque esto permite la liberación local del agente activo a lo largo de un periodo de tiempo continuado. Ello significa que las composiciones deben recubrir la superficie a la que son aplicadas y/o sobre la que forman de manera apropiada y deben permanecer incluso cuando esta superficie está sometida a un flujo de aire o de líquido y/o abrasión. Es particularmente preferible que las composiciones de

depósito cristalinas líquidas formadas deben ser estables al lavado con agua. Por ejemplo, un pequeño volumen (por ejemplo, 100 μ l) de un precursor de depósito puede ser aplicado a una superficie corporal y puede ser expuesto a un flujo de 500 veces su propio volumen de agua por minuto durante 5 minutos. Después de este tratamiento, la composición se puede considerar bioadhesiva si menos de 50% de la composición o del agente bioactivo se ha perdido. Preferentemente, este nivel de pérdidas será conseguido cuando se hace pasar un volumen de agua igual a 1.000 veces, y más preferentemente 10.000 veces el volumen de la composición por minuto, durante 5 o, preferentemente, 10 minutos.

Otra característica ventajosa de las composiciones de la invención es que la película generada después de la administración puede actuar no solamente como sistema de depósito. Esta película puede tener también la ventaja de reducir la evaporación de agua de áreas dañadas o áreas afectadas de un determinado estado médico (en las que las propiedades barrera de la piel son reducidas). Por lo tanto, estas composiciones pueden tener características ventajosas adicionales por si mismas mostrando ventajas por aditivo y/o ventajas sinérgicas en combinación con agentes activos, por ejemplo, para la profilaxis de dermatosis inflamatorias o alérgicas y para el cuidado y reestablecimiento de piel sensible o estresada.

Si bien las composiciones de depósito no parenterales de la presente invención pueden absorber una parte o la totalidad del agua necesaria para formar una estructura de fase cristalina líquida a partir de superficies biológicas con las que se encuentran en contacto, una cierta parte adicional de agua puede ser también absorbida del aire circundante.

En particular, en el caso en el que se forma una delgada capa de gran área superficial, entonces la afinidad de la composición para el agua puede ser suficiente para que forme una estructura de fase cristalina líquida por contacto con el agua del aire. El "fluido acuoso" al que se hace referencia en esta descripción es, por lo menos parcialmente, aire que contiene una parte de humedad en esta realización.

Composiciones de depósito no parenterales se generarán de manera típica aplicando la preformulación de forma tópica a una superficie de un cuerpo (externa o dentro de una cavidad corporal generada de modo natural o artificial) y/o a la superficie de un implante. Esta aplicación puede tener lugar para aplicación directa de líquido tal como pulverización, inmersión, lavado, aplicación de una esterilla o rodillo rodante, inyección intracavidad (por ejemplo, a una cavidad abierta con o sin utilización de una aguja), pintura, aplicación de gotas (especialmente en los ojos), aplicación en forma de parche, y métodos similares. Un método altamente efectivo es la pulverización de aerosol o mediante bomba y ello requiere evidentemente que la viscosidad de la preformulación sea lo más baja posible y por lo tanto muy adecuada para las composiciones de la invención. No obstante, no se pueden utilizar depósitos no parenterales para administrar agentes sistémicos, por ejemplo, de forma transmucosal o transdérmica.

En el caso de que la formulación sea administrada en forma de parche, éste se puede basar en la función de "cola" de la composición. La "propiedad de cola" puede ser beneficiosa para los tejidos en contacto con la formulación, dado que las composiciones pueden ser calmantes y rehidratantes, tal como se ha indicado. Esto está en contraste con los parches previamente conocidos en los que el adhesivo es, como mucho, inerte.

Las condiciones especialmente adecuadas para tratamiento causal o sintomático por composiciones de depósito bioadhesivo tópicos, según la presente invención, incluyen estado de la piel (tales como irritaciones resultantes de cualquier causa incluyendo agrietamiento ("chapping"), rascado y estados de la piel incluyendo eczema y herpes), estados de los ojos, inflamaciones genitales (incluyendo las debidas a infección genital tal como herpes genital), infecciones y estados de los dedos y/o uñas de los dedos de los pies (tales como infecciones bacterianas o de hongos de las uñas, tales como onicomicosis o poroniquia) y en particular inflamación y/o irritación de cualquier superficie corporal. Dos estados especialmente adecuados que se pueden mejorar por la utilización de la composición de la invención son la mucositis y las enfermedades infecciosas del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerante). También se pueden utilizar formulaciones bioadhesivas de tipo tópico para administrar agentes sistémicos activos (por ejemplo, medicación), particularmente por adsorción de la piel, vía oral, transdérmica o rectal. Un ejemplo preferente es la medicación de enfermedades del viaje, tal como lo es la nicotina (por ejemplo, en coadyuvantes antitabaco). En el caso que lo permite el contexto, los términos "aplicación tópica" a la que se hace referencia en esta descripción incluye agentes sistémicos aplicados de forma no parenteral a una región específica del cuerpo.

Las infecciones periodontales son especialmente adecuadas para el tratamiento por las composiciones de la presente invención. En particular, las composiciones conocidas para el tratamiento de infección periodontal son difíciles de aplicar o en general son ineficaces. La composición de depósito periodontal utilizada más ampliamente comprende la inserción de un "chip" de colágeno en el espacio periodontal, desde el que se libera un agente antiinfeccioso.

Este chip es difícil de insertar y no tiene forma para adecuarse a la forma y volumen del espacio periodontal, de manera que bolsas de infección pueden permanecer sin tratamiento. En contraste con ello, las composiciones de la presente invención, aplicadas en forma de preformulación de baja viscosidad, puede ser fácil y rápidamente inyectadas en el espacio periodontal y fluirán adaptándose exactamente a dicho espacio llenando el volumen disponible.

Entonces, las composiciones absorben con rapidez agua para formar un gel consistente que es resistente a las condiciones acuosas de la boca. El único intento anterior conocido para dicho tratamiento periodontal inyectable se basaba en dispersiones de viscosidad relativamente elevada que eran difíciles de aplicar y sometidas a separación de fases no deseable. Todos estos inconvenientes son solucionados por las composiciones de la presente invención, tal como se describe. Las actividades adecuadamente elevadas para administración periodontal son las anti-antibacterianas, antibióticas, antiinflamatorias y agentes analgésicos locales, en particular benzdamina, tramadol y particularmente clorhexidina.

Las composiciones de depósito no parenterales son asimismo especialmente ventajosas en combinación con agentes activos no farmacéuticos, tales como agentes cosméticos activos, fragancias, aceites esenciales, etc. Estos depósitos no farmacéuticos mantendrán los importantes aspectos de bioadherencia y liberación continuada proporcionando efectos cosméticos prolongados, pero se pueden aplicar fácilmente por pulverización o pasando una esterilla. Esto es adicionalmente aplicable a agentes que tienen efectos cosmético y médicos (especialmente profiláctico) tales como los agentes protectores del sol. Dado que los compuestos de depósito tópico proporcionan barreras consistentes, resistentes al agua, que pueden solubilizar elevados niveles de agentes activos, son especialmente adecuados para pantallas solares y agentes de bloqueo solar en combinación con luz ultravioleta (UV, por ejemplo, UVa, UVb y/O UVc), agentes absorbentes y/o dispersantes, particularmente en el caso en el que son deseables altos niveles de protección. Las composiciones son además altamente biocompatibles y pueden actuar humedeciendo y calmando la piel durante la exposición al sol. Las composiciones de la invención que contienen agentes calmantes, tales como aloe vera, son también altamente adecuados para su aplicación para calmar y humedecer después de la exposición a la luz del sol, o a la piel seca, inflamada o dañada debido, por ejemplo, a irritación, quemaduras o abrasión.

Se incluyen entre los agente activos especialmente adecuados para administración como depósito adecuado no parenteral (por ejemplo, tópico), que incluye vía intraoral, bucal, nasal, oftálmica, dérmica, rectal y vaginal, los antibacterianos tales como clorhexidina, cloralfenicol, triclosán, tetraciclina, terbinafina, tobramicina, fusidato sódico, butenafina, metronidazol (este último particularmente para el tratamiento (por ejemplo, sintomático) de acné rosácea, acné de adultos o infecciones vaginales), antivirales incluyendo aciclovir, antiinfectantes tales como bibrocatol, ciprofloxacina, levofloxacina, analgésicos locales tales como bencidamina, lidocaína, prilocaína, xilocaína, bupivacaína, analgésicos tales como tramadol, fentanilo, sufentanilo, morfina, hidromorfona, metadona, oxicodona, codeína, aspirina, acetaminofeno, NSAIDS tales como ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, quetoprofeno, fenoprofeno, diclofenaco, etodalaco, diflunisal, oxaproxín, piroxicam, indometasina, sulindaco, tolmetin, ácidos salicílicos tales como salicilamida y diflunisal, inhibidores de Cox1 o Cox2 tales como celecoxib, rofecoxib o valdecoxib, corticoesteroides, agentes anticancerosos e inmunoestimuladores (por ejemplo, clorhidrato de metilaminolevulinato, interferón alfa y beta), anticonvulsivos (por ejemplo, topiramato de tiagabina o gabapentina), hormonas (tales como testosterona y undecanoato de testosterona, medroxiprogesterona, estradiol), hormonas del crecimiento (tales como hormona del crecimiento humano) y factores de crecimiento (factores tales como factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos), inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus, tacrolimus), nicotina y antivirales (por ejemplo, aciclovir), vitamina D3 y derivados de la misma.

Otros agentes activos especialmente adecuados comprenden: Acetaminofeno, Ibuprofeno, Propoxifeno, Codeína, Dihidrocodeína, Hidrocodona, Oxicodona, Nalbufina, Meperidina, Leverorfanol, Hidromorfona, Oximorfona, Alfentanilo, Fentanilo y Sefentanilo.

Algunos agentes activos específicos descubiertos por los inventores para formar depósitos altamente efectivos, según la presente invención, incluyen lo siguiente:

- Para bioadhesivo tópico, productos de liberación controlada para administración intraoral (incluyendo bucal y periodontal):

i. Benzidamina (analgésico local, antiinflamatorio) u otro analgésico local, analgésico, antiinflamatorio, antibacteriano, antifúngico o combinación de los mismos. La composición proporciona un efecto continuado en la mucosa intraoral, en particular en mucosa dañada, sensibilizada, infectada, por ejemplo, en pacientes que sufren mucositis oral (inducida, por ejemplo, por quimioterapia y radioterapia). En particular, para el tratamiento de mucositis oral.

ii. Tramadol (analgésico). Proporciona una composición con efecto analgésico sistémico continuado.

iii. Gluconato de clorhexidina (antibacteriano) para el tratamiento de infecciones periodontales y tópicas. En particular para efecto prolongado en la bolsa periodontal. Las composiciones tienen como resultado depósitos que liberan clorhexidina durante más de 1 h, preferentemente más de 6 h, más preferentemente más de 24 h, cuando se aplica como líquido, formando un gel bioadhesivo in situ. El tiempo de formación de gel superficial se ha observado que se encuentra entre 1 segundo y 5 minutos.

Los depósitos i a iii se pueden formar con un elevado nivel de incorporación de agente activo y elevado grado de resistencia a su arrastre por lavado. Preformulaciones en forma de líquido, administradas como pulverización o

enjuague/lavado líquido para i y ii y líquido formador de gel para iii en el que el líquido es aplicado a la bolsa periodontal, por ejemplo, por inyección.

5 - Para productos de liberación controlada para administración nasal, bioadhesivos no parenterales (por ejemplo, tópicos o sistémicos):

i. Fentanilo (analgésico) proporciona un rápido inicio y una duración continuada del efecto analgésico cuando se administra por pulverización nasal o a la cavidad oral.

10 ii. Diazepam (antiansiedad) proporciona depósito no parenteral, nasal o de la cavidad oral con efecto sistémico, proporcionando un inicio rápido y duración continuada. Se administra como pulverización.

- Para bioadhesivo tópico, productos de liberación controlada para administración oftálmica:

15 i. Diclofenaco (NSAID) con duración continuada. Administrado como líquido formador de fase in situ.

ii. Pilocarpina (parasimpaticomimético, agonista colinérgico) para tratamiento de glaucoma.

20 iii. Clorhidrato de levocabastina, fumarato de quetotifeno que proporciona un líquido para gotas oculares para proporcionar alivio duradero de conjuntivitis alérgica con un periodo largo para una nueva aplicación.

iv. Clorhidrato de pilocarpina para tratamiento del síndrome de Sjögrens.

v. Dexametasona (corticosteroide).

25

vi. Cloramfenicol (principalmente antiinfectante bacteriostático) vii. indometacina (NSAID).

30 Los depósitos i a vii formulados en forma de pulverización de líquido o más preferentemente de gotas para la aplicación directa a la superficie del ojo y para proporcionar una formación de depósito in situ con alta resistencia al arrastre por lavado por acción de lágrimas y contacto por parpadeo/masaje en los ojos. La composición de la invención muestra una excelente compatibilidad para su aplicación oftálmica. Los estudios de seguridad en conejos como modelo no muestran irritación ni efectos de visión borrosa. ¿Son apropiados en este caso?.

35 Otras actividades adecuadas para composiciones oftálmicas comprenden las antihistaminas, estabilizadores de células madre, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAID), corticosteroides (por ejemplo, para el tratamiento de conjuntivitis alérgica), agentes activos antiglaucoma incluyendo agentes de supresión/inhibición (agentes betabloqueantes: timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, etc., inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica: dorzolamida, brinzolamida, simpaticomiméticos: epinefrina, dipivefrina, clonidina, apraclonidina, brimonidina), agentes que facilitan la salida (parasimpaticomiméticos (agonistas colinérgicos): pilocarpina, análogos de prostaglandina y compuestos relacionados: atanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona).

40

Para bioadhesivo no parenteral (por ejemplo, tópicos o sistémicos) productos de liberación controlada para administración dermatológica; i. aciclovir (antivírico). El compuesto genera un bioadhesivo, producto formador de película con duración prolongada.

45

Se aplica como pulverización o líquido ii. undecanoato de testosterona o entanato de testosterona (deficiencia hormonal). Bioadhesivo, compuesto formador de película con duración continuada. Se puede aplicar como aerosol o bomba de pulverización o como líquido.

50 Son aplicaciones especialmente adecuadas de formulaciones dermatológicas los depósitos bioadhesivos dermatológicos antiinfectantes para protección en ambientes en los que es probable el contacto con agentes infecciosos (por ejemplo, cirugía humana o veterinaria, trabajo en mataderos, ciertos tipos de limpieza, etc.). Los depósitos bioadhesivos generados por compuestos de la invención proporcionan una protección eficaz y mantenida del usuario. Las composiciones con agentes antiinfecciosos pueden ser utilizadas también en situaciones en las que el carácter estéril de la piel del usuario es importante para la salud de los otros, tales como enfermeras o médicos que visitan múltiples pacientes en hospitales, en los que se deben evitar infecciones cruzadas. Un recubrimiento anterior con una composición de la presente invención puede servir para proporcionar resistencia contra la captación de agentes infecciosos de un área impidiendo, por lo tanto, la transmisión a otra.

55

60 En los métodos de tratamiento, según la presente invención y también en la utilización correspondiente como terapia y aplicación de medicamentos, no siempre es necesario un agente activo. En particular, se han implicado como altamente beneficiosos los lípidos, particularmente fosfolípidos, tales como PC, para el tratamiento de ciertos estados (incluyendo los que se describen más adelante). Sin deseo de limitación por ninguna teoría, se cree que los lípidos adecuados, tales como los de las formulaciones de la presente invención se encuentran presentes de manera natural en las capas de protección encima y alrededor de muchas estructuras del cuerpo, tales como recubrimiento de muchas cavidades corporales y superficies de contacto de articulaciones. Estas capas pueden servir de

65

protección contra la adherencia y ataque de una amplia variedad de agentes químicos y biológicos (tales como superficies gástricas y en el recubrimiento del tubo digestivo), pueden actuar como lubricantes (particularmente en articulaciones pero también de modo crucial en los recubrimientos y membranas que rodean muchas estructuras internas, tales como el corazón y pulmones), y muchos pueden contribuir además a la reparación de la pared celular permitiendo intercambio de lípidos y dilución de agentes no deseables unidos a la membrana y solubles en la misma. La naturaleza de los lípidos de las composiciones forma también un sustrato no dañino para enzimas de lipasa inflamatorias no deseadas incluyendo fosfolipasas, tales como fosfolipasa A2 (PLA2).

En una realización alternativa de los métodos de tratamiento y utilidades correspondientes de la presente invención, se pueden incluir agentes activos adecuados como agente beneficioso único o para complementar el efecto de componentes lípidos adecuados. Estos agentes activos serán típicamente adecuados para el tratamiento de inflamación y/o irritación, tal como medicamentos esteroideos y no esteroideos antiinflamatorios y moduladores inmunes localmente.

Se conocen ejemplos de dichos agentes y muchos se han mencionado en otros lugares de esta descripción. Incluyen el ácido cis-urocánico, corticosteroides, tales como prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona y derivados de compuestos no esteroideos antiinflamatorios, tales como benzidamina, paracetamol, ibuprofeno y derivados de ácido salicílico, incluyendo acetil salicilato y 5-amino salicilatos. Son también adecuados los inhibidores locales de rutas inflamatorias incluyendo los supresores de reconocimiento de antígenos, metotrexato, azatioprina o 6-mercaptapurina e inhibidores de fosfolipasa, tales como inhibidores de PLA2.

Las preformulaciones de la presente invención proporcionan composiciones de depósito cristalino líquido no laminar en su exposición a fluidos acuosos, especialmente en contacto con superficies corporales. Tal como se utiliza en esta descripción, el término "no laminar" es utilizado para indicar una fase cristalina líquida normal o inversa (tal como fase cúbica o hexagonal) o la fase L3 o cualquier combinación de las mismas. El término de líquido cristalino, indica todas las fases cristalinas líquidas hexagonales, todas las fases cristalinas cúbicas y/o todas las mezclas de las mismas. El término "hexagonal" utilizado en esta descripción indica hexagonal "normal" o "inversa" (preferentemente inversa) y "cúbica" indica cualquier fase cristalina líquida cúbica si no se indica de otro modo. Al utilizar las preformulaciones de la presente invención, es posible generar cualquier estructura de fase presente en el diagrama de fase de los componentes a y b con el agua. La razón de ello es que las preformulaciones pueden ser generadas con una gama de concentraciones de componentes correspondientes más amplia que en los sistemas de depósito de lípidos anteriormente conocidos sin riesgos de separación de fase o resultando en soluciones altamente viscosas para inyección.

En particular, la presente invención prevé la utilización de concentraciones de fosfolípidos por encima del 50% con respecto al contenido total de anfifílicos. Esto permite el acceso a fases solamente apreciadas con concentraciones de fosfolípidos elevadas, particularmente las fases cristalinas líquidas hexagonales.

Para muchas combinaciones de lípidos, existen solamente ciertas fases no laminares o existen en cualquier estado estable. Es una característica sorprendente de la presente invención que composiciones que se describen en esta descripción muestran de manera frecuente fases no laminares que no se encuentran presentes con muchas otras combinaciones de componentes. En una realización especialmente ventajosa, por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones que tienen una combinación de componentes para los cuales existe la reacción de fase I_2 y/o L_2 cuando se diluyen con un disolvente acuoso. La presencia o ausencia de estas regiones se puede comprobar fácilmente para cualquier combinación específica por simple dilución de la composición con disolvente acuoso y estudiando las estructuras de fase resultantes por los métodos que se describen.

En una realización muy ventajosa, las composiciones de la invención pueden formar una fase I_2 o una fase mixta incluyendo fase I_2 cuando establecen contacto con el agua. La fase I_2 es una fase cristalina líquida cúbica inversa que tiene regiones acuosas discontinuas. Esta fase es particularmente ventajosa en la liberación controlada de agentes activos y especialmente en combinación con agentes activos polares, tales como agentes activos solubles en agua, porque los dominios polares discontinuos impiden la difusión rápida de los principios activos. Los precursores de depósito en la fase L_2 son muy efectivos en combinación con una formación de depósito en fase I_2 . La razón de ello es que la fase L_2 es la llamada fase "micelar inversa" que tiene una región hidrofóbica continua que rodea núcleos polares discretos. L_2 tiene, por lo tanto, ventajas similares con principios activos hidrofílicos.

En etapas transitorias después del contacto con fluidos corporales, la composición puede comprender múltiples fases, dado que la formación de una fase superficial inicial retrasará el paso de disolvente hacia dentro del núcleo del depósito. Sin desear quedar limitados por ninguna teoría, se cree que esta formación transitoria de una fase superficial, especialmente una fase superficial cristalina líquida, sirve para reducir notablemente el perfil de "ráfaga/retardo" ("burst/lag") de las presentes combinaciones al limitar de manera inmediata la velocidad de intercambio entre la composición y el medio circundante. Las fases transitorias pueden incluir (generalmente en este orden desde el exterior hacia el centro del depósito): H_{II} ó L_{II} , I_2 , L_2 , y líquido (solución). Es altamente preferente que la composición de la invención sea capaz de formar, como mínimo, dos y más preferentemente un mínimo de tres, de estas fases simultáneamente en etapas transitorias después del contacto con agua a temperaturas fisiológicas. En particular, es altamente preferente que una de las fases formadas, por lo menos de forma transitoria, sea la fase I_2 .

Es importante observar que las preformulaciones de la presente invención son de baja viscosidad. Como resultado, estas preformulaciones no deben encontrarse en ninguna fase cristalina líquida en masa, dado que todas las fases cristalinas líquidas tienen una viscosidad significativamente más elevada que la que podría ser administrada por un dispensador de jeringa o pulverizador. Las preformulaciones de la presente invención se encontrarán, por lo tanto, en un estado cristalino no líquido, tal como una solución, fase L₂ ó L₃, particularmente solución o L₂. La fase L₂, tal como se utiliza en esta descripción, es preferentemente una fase L₂ "expandida" que contiene alrededor del 10% en peso o más de disolvente (componente c) con un efecto reductor de la viscosidad. Esto contrasta con una fase L₂ "concentrada" o "no expandida" que no contiene disolvente o una cantidad menor de disolvente o que contiene un disolvente (o mezcla de los mismos) que no proporcionan la disminución de viscosidad asociada con los disolventes de baja viscosidad que contienen oxígeno, especificados en esta descripción.

En una realización se puede añadir a la formulación una pequeña proporción (por ejemplo, menos de 5% en peso) de un polímero de refuerzo.

Después de la administración, las preformulaciones de la presente invención son sometidas a una transición de estructura de fase desde una mezcla de baja viscosidad a una composición de depósito de alta viscosidad (adherente a los tejidos). De modo general, esto será una transición desde una mezcla molecular expandida L₂ y/o fase L₃ a una o varias fases cristalinas líquidas (alta viscosidad) tales como fases normales o inversas líquidas hexagonales o cúbicas o mezclas de las mismas. Tal como se ha indicado en lo anterior, otras transiciones de fase pueden tener lugar también después de la administración. Evidentemente, no es necesaria una transición de fase completa para el funcionamiento de la invención, sino, como mínimo, una capa superficial de la mezcla administrada formará una estructura cristalina líquida. De modo general, esta transición será rápida para, como mínimo, la región superficial de la formulación administrada (la parte en contacto directo con el aire, superficies corporales y/o fluidos corporales).

Esto durará preferentemente unos pocos segundos o minutos (por ejemplo, hasta 30 minutos, preferentemente hasta 10 minutos, más preferentemente 5 minutos o menos). El resto de la composición puede cambiar de fase a una fase cristalina líquida más lentamente por difusión y/o al dispersarse la región superficial.

En una realización preferente, la presente invención proporciona, por lo tanto, una preformulación, tal como se ha descrito, de la cual, como mínimo, una parte forma una fase cristalina líquida hexagonal al establecer contacto con un fluido acuoso. La fase hexagonal formada de esta manera puede dispersarse gradualmente, liberando el agente activo, o puede convertirse a continuación en una fase cristalina líquida cúbica que a su vez se dispersa gradualmente. Se cree que la fase hexagonal proporcionará una liberación más rápida del agente activo, en particular un agente activo hidrofílico, que la estructura de fase cúbica, especialmente la fase L₂ y L₃. Por lo tanto, cuando la fase hexagonal se forma antes de la fase cúbica, ello tendrá como resultado una liberación inicial del agente activo para llevar la concentración hasta un nivel efectivo de manera rápida, seguido por la liberación gradual de una "dosis de mantenimiento" al degradarse la fase cúbica. De esta manera, se puede controlar el perfil de liberación.

Sin limitación por teoría alguna, se cree que después de exposición (por ejemplo a fluidos corporales) las preformulaciones de la invención pierden una parte de la totalidad de disolvente orgánico, incluido en las mismas (por ejemplo, por difusión y/o evaporación) y adsorbe el fluido acuoso del medio circundante corporal (por ejemplo, aire húmedo próximo al cuerpo o en el medio ambiente in vivo) de manera tal que como mínimo una parte de la formulación genera una estructura de fase cristalina líquida no laminar. En la mayor parte de casos, estas estructuras no laminares son altamente viscosas y no se disuelven fácilmente ni se dispersan en el medio circundante in vivo y son bioadhesivas y, por lo tanto, no son eliminadas fácilmente por lavado o aclarado. Además, dado que la estructura no laminar tiene grandes regiones polares, apolares y límite, es muy eficaz en la solubilización y estabilización de muchos tipos de agentes activos y en la protección de éstos con respecto a mecanismos de degradación. Al degradarse progresivamente la composición de depósito formulada a partir de la preformulación a lo largo de un periodo de horas o de días, o incluso semanas o meses (dependiendo de la naturaleza y lugar de aplicación), el agente activo es liberado gradualmente y/o se difunde de la composición. Dado que el medio ambiente dentro de la composición de depósito está relativamente protegido, las preformulaciones de la invención son muy adecuadas para agentes activos con una vida media biológica relativamente baja (véase anterior).

En un aspecto adicional de la invención, las composiciones tópicas pueden ser utilizadas para proporcionar una barrera física sobre las superficies del cuerpo en ausencia de cualquier agente activo. En particular a causa de la bioadherencia muy elevada de las composiciones, los recubrimientos "barrera" formados por pulverización o aplicación de líquido se pueden formar con las presentes composiciones a efectos de reducir el contacto con agentes infecciosos potencialmente o irritantes o para reducir el ensuciamiento de las superficies del cuerpo. La naturaleza estable de las composiciones y la resistencia al arrastre por lavado proporcionan características ventajosas para estas barreras que podrían ser aplicadas convenientemente como líquido o por pulverización. Sin limitación con ninguna teoría, se cree que la estabilidad y resistencia al contacto de las composiciones tópicas aplicadas son debidas a transiciones de fase específicas de la composición en el momento de la exposición a fluido

acuoso/humedad y su bioadherencia en combinación con la baja solubilidad acuosa de los bloques constituyentes de diacil lípido.

5 Las formulaciones, composiciones y métodos de la invención relativos al tratamiento de inflamación o irritación son especialmente adecuados para combatir la inflamación y/o irritación en una cavidad corporal. La administración a una actividad corporal es, por lo tanto, muy adecuada en este aspecto y será llevada a cabo por un método adecuado para la cavidad sometida a tratamiento. Por ejemplo, los enjuagues bucales pueden ser adecuados para las cavidades orales o bucales, mientras que otras partes del tubo digestivo pueden ser tratadas de manera adecuada mediante formulaciones orales, incluyendo dispersiones y preformulaciones secas, y formulaciones rectales, tales como enemas o supositorios. Son igualmente adecuados para suministro vaginal los enjuagues y pesarios.

15 Las composiciones de la presente invención son altamente adecuadas para el tratamiento de inflamaciones en cavidades corporales a causa de la naturaleza altamente bioadhesiva de la fase no laminar y de los efectos duraderos resultantes. La naturaleza intrínsecamente calmante y altamente biocompatible de los constituyentes es también importante y puede jugar un papel pasivo o activo en el tratamiento de la inflamación.

20 Los métodos de tratamiento y utilizaciones correspondientes de la presente invención son, por lo tanto, aplicables al máximo a enfermedades inflamatorias y a inflamaciones provocadas, por ejemplo, por heridas, abrasión o reacción a terapias agresivas, tales como radiación y/o quimioterapia. Son especialmente adecuadas las enfermedades inflamatorias que afectan, por lo menos, a una cavidad corporal. Las enfermedades del tubo digestivo son muy adecuadas para tratamiento con las composiciones de la presente invención, particularmente enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo la enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, así como inflamación oral, tal como mucositis oral. De manera similar, la aplicación a una cavidad corporal durante la cirugía puede ser también utilizada para aprovechar las características de las formulaciones. De este modo pueden ser aplicadas directamente, por ejemplo, por pulverización o aplicación por pintado, calmantes de inflamaciones resultantes de cirugía o exposición durante la cirugía y también para reducir la tendencia que tienen los tejidos manipulados quirúrgicamente a "pegarse" y/o formar adherencias/puentes en lugares no deseados.

30 La invención proporciona especialmente un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante o mucositis oral), comprendiendo dicho método la administración de un preformulación de la presente invención en ausencia de un agente activo o comprendiendo, como mínimo, un agente activo antiinflamatorio o antiinfeccioso, tal como un agente seleccionado entre corticosteroides, tal como prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona, y derivados de compuestos no esteroides antiinflamatorios, tales como benzidamina, paracetamol, ibuprofeno, y derivados de ácidos salicílico, incluyendo acetil salicilato y 5-amino salicilatos. Son también adecuados inhibidores locales de rutas inflamatorias incluyendo los supresores de reconocimiento de antígenos metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina e inhibidores de fosfolipasa, tales como inhibidores de PLA2. Otros agentes activos adecuados incluyen glutamina, antioxidantes tales como ascorbato, betacarotina, vitamina E, oxipentifilina, clorhidrato de azelastina, alopurinol, clorhexidina, yoduro de povidona, nistatina, clotrimazol, polimixina E, tobramicina, amfotericina B, aciclovir, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de macrófagos-granulocitos (GM-CSF), citoquinas e inductores/supresores de citoquinas.

45 Un método especialmente preferente y utilización correspondiente es un método para el tratamiento de mucositis oral en un humano o en un sujeto animal (especialmente un sujeto que lo necesite) mediante una composición de la presente invención (que comprende en especial combinaciones preferentes de componentes a, b y c), comprendiendo, como mínimo, un analgésico local o un agente antiinflamatorio, especialmente benzidamina o un derivado del mismo. Opcionalmente estos se pueden combinar con uno o varios de los agentes activos indicados para el tratamiento de la inflamación y/o anestésicos tópicos, tales como lignocaína, cocaína, difendramina, o particularmente diclonina HCl.

50 En un aspecto adicional, la invención da a conocer una preformulación tópica como se describe en las reivindicaciones, apropiada para administración intraoral para el tratamiento de infecciones periodontales y tópicas, en la que el agente activo es gluconato de clorhexidina, y en la que la preformulación se aplica como producto líquido que forma un gel superficial in situ entre 1 segundo y 5 minutos después de la aplicación.

60 En otro aspecto, la invención da a conocer una formulación tópica según cualquiera de las reivindicaciones, apropiada para administración ocular, en la que el agente activo comprende, como mínimo, uno seleccionado de entre diclofenaco, pilocarpina, clorhidrato de levocabastina, fumarato de quetotifeno, timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, dorzolamida, brinzolamida, epinefrina, dipivefrina, clonidina, apraclonidina, brimonidina, pilocarpina, atanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona, clorhidrato de pilocarpina, dexametasona, cloramfenicol, y indometacina.

65 La invención también da a conocer una formulación tópica según cualquier de las reivindicaciones para una administración dermatológica que forma un producto bioadhesivo de liberación controlada, en la que el agente activo está seleccionado de entre agentes cosméticos, fragancias, saborizantes, aceites esenciales, agentes de absorción UV y sus mezclas.

La invención se explicará adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos y a las figuras adjuntas, en las que:

5 la figura 1 muestra la liberación acumulativa de azul de metileno (MB) a partir de una formulación de depósito que comprende PC/GDO/EtOH (45/45/10% en peso) cuando se inyecta con un exceso de agua;

la figura 2 muestra la disminución no lineal de la viscosidad de la preformulación con la adición de N-metil pirolidinona (NMP) y EtOH;

10 la figura 3 muestra la liberación in vitro en exceso de fase acuosa de clorhexidina a partir de una formulación de depósito que comprende PC/GDO/EtOH (36/54/10% en peso), conteniendo 50 mg de clorhexidina/g de formulación correspondiente a una carga de medicamento de 5%.

15 Ejemplos

Ejemplo 1

Disponibilidad de varias fases cristalinas líquidas en el depósito por elección de la composición

20 Se prepararon formulaciones inyectables que contienen diferentes proporciones de fosfatidil colina ("PC"-Epikuron 200) y glicerol dioleato (GDO) con EtOH como disolvente para mostrar que se pueden conseguir diferentes fases cristalinas líquidas después de equilibrar la formulación precursora de depósito con agua en exceso.

25 Se pesaron cantidades apropiadas de PC y EtOH en viales de cristal y la mezcla fue colocada en un agitador hasta que el PC se disolvió por completo formando una solución líquida transparente. A continuación, se añadió GDO para formar una solución homogénea inyectable.

30 Cada una de las formulaciones fue inyectada en un vial y se equilibró con agua en exceso. El comportamiento de la fase fue evaluado visualmente y entre polarizaciones cruzadas a 25°C. Los resultados se muestran en la tabla 1.

TABLA 1

Formulación	PC (% en peso)	GDO (% en peso)	EtOH (% en peso)	Fase en H ₂ O
A	22,5	67,5	10,0	L ₂
B	28,8	61,2	10,0	I ₂
C	45,0	45,0	10,0	H
D	63,0	27,0	10,0	H /L _α

L₂ = fase micelar inversa

I₂ = fase cristalina líquida cúbica inversa

H_{||} = fase cristalina líquida hexagonal inversa

L_α = fase laminar

35 Ejemplo 2

Liberación in vitro de sustancias solubles en agua

40 Se dispersó un colorante soluble en agua, azul de metileno (MB) en la formulación C (véase ejemplo 1) hasta una concentración de 11 mg/g de formulación. Cuando se inyectaron 0,5 g de la formulación en 100 ml de agua se formó una fase hexagonal inversa rígida H_{||}. La absorbancia de MB liberada a la fase acuosa fue controlada en 664 nm durante un periodo de 10 días. El estudio de liberación fue llevado a cabo en un matraz Erlenmeyer a 37°C y con agitación magnética reducida.

45 El perfil de liberación de MB (véase figura 1) a partir de la fase hexagonal indica que estas formulaciones (y similares) son sistemas de depósito prometedores. Además, la formulación parece proporcionar una baja descarga inicial y el perfil de liberación indica que la sustancia puede ser liberada durante varias semanas; solo aproximadamente el 50% de MB es liberado después de 10 días.

Ejemplo 3Viscosidad en PC/GDO (6:4) o PC/GDO (3:7) en la adición de disolvente (EtOH, PG y NMP)

5 Se preparó una mezcla de PC/GDO/EtOH de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1. La totalidad o la casi totalidad de EtOH fue eliminada de la mezcla con un evaporador rotativo (en vacío, 40°C, 1 h) y la mezcla sólida resultante fue pesada en un vial de cristal, después de lo cual se añadieron 2, 5, 10 ó 20% de un disolvente (EtOH, propileno glicol (PG) ó n-metil pirrolidona (NMP)). Se permitió que las muestras se equilibraran varios días antes de medir la viscosidad con una cizalladura de $0,1s^{-1}$ con un reómetro Physica UDS 200 a 25°C.

10 Este ejemplo muestra claramente la necesidad de disolventes con ciertos precursores de depósito a efectos de obtener una formulación inyectable (véase figura 2). La viscosidad de las mezclas PC/GDO libres de disolvente aumenta al incrementar la proporción de PC. Los sistemas con una baja proporción de PC/GDO (más GDO) son inyectables con una menor concentración de disolvente.

15 Ejemplo 4

Composición y estudio de fase in vitro

20 Las formulaciones fueron fabricadas de acuerdo con un método descrito en el ejemplo 1 con composiciones de acuerdo con la tabla 2. Una sustancia activa (péptido), salmón calcitonina (sCT), fue añadida a cada formulación con una concentración de 500 µg sCT/g de formulación. Las formulaciones fueron preparadas como suspensiones homogéneas para administración parenteral (requiriendo mezcla poco antes de la utilización dado que el medicamento no está totalmente disuelto en el sistema PC/GDO/EtOH).

25 El estudio de fase en este ejemplo es llevado a cabo en un exceso de suero de rata a 37°C a efectos de simular una situación in vivo. La tabla 2 muestra las mismas fases que las formadas en agua (comparar tabla 1).

TABLA 2

Formulación	PC (% en peso)	GDO (% en peso)	OA (% en peso)	EtOH (% en peso)	Fase en suero de rata
E	18	72	-	10	L ₂
F	36	54	-	10	I ₂
G	34	51	5	10	I ₂
H	54	36	-	10	H ₁₁
I	72	18	-	10	H ₁₁ /L _α

30 OA = ácido oleico

Ejemplo 5Filtración estéril de formulaciones con viscosidad reducida

35 Reducir la viscosidad con diferentes disolventes es necesario en algunos casos, a efectos de obtener una formulación inyectable y ser capaz de administrar el sistema con una jeringa normal (véase ejemplo 3). Otro importante efecto del disolvente reductor de la viscosidad es que las formulaciones se pueden esterilizar por filtrado.

40 Las formulaciones E-I del ejemplo 4 fueron estudiadas en una prueba de esterilización por filtrado utilizando un filtro de 0,22 µm (antes de añadir la sustancia activa). Las formulaciones E-H fueron filtradas satisfactoriamente, pero con la formulación I no se consiguió, dado que la viscosidad era demasiado elevada. Por lo tanto, se requería para esta formulación un procedimiento de fabricación aseptico.

Ejemplo 6Preparación de composiciones precursoras de depósito con diferentes disolventes

50 Dependiendo de la composición de la formulación y de la naturaleza y concentración de la sustancia activa, pueden ser preferibles ciertos disolventes.

55 Las formulaciones de precursor de depósito (disolvente/PC/GDO (36/54/10)) fueron preparadas con varios disolventes; NMP, PG, PEG400, glicerol/EtOH (90/10) por el método del ejemplo 1. Todas las composiciones precursoras de depósito eran soluciones de una fase homogénea con una viscosidad que permitía la inyección mediante una jeringa (23 G, es decir, aguja de medida 23; 0,6 mm x 30 mm). Después de inyectar precursores de

5 formulación en agua en exceso se formó rápidamente una fase cristalina líquida en forma de monolito altamente viscoso con precursores que contenían NMP y PG. La fase cristalina líquida tenía estructura micelar cúbica inversa (I₂). Con PEG400 glicerol/ EtOH (90/10) el proceso de viscosificación/solidificación fue mucho más lento e inicialmente el precursor líquido se transformó en un material blando algo pegajoso. La diferencia de aspecto refleja probablemente la disolución más lenta de PEG400 y glicerol con respecto al exceso de fase acuosa en comparación con el de EtOH, NMP y PG.

Ejemplo 7

10 Preparación de una composición de depósito que contiene bencidamina

La bencidamina es un medicamento antiinflamatorio no esteroide y se utiliza extensamente como medicamento tópico en estados de inflamación.

15 1 g de formulación de depósito conteniendo 1,5 mg de bencidamina fue preparado disolviendo la sustancia activa en una mezcla de PC/GDO/EtOH (36/54/10) preparada tal como se ha descrito en el ejemplo 1. El compuesto de depósito fue estable contra cristalización durante almacenamiento a 25°C durante un mínimo de dos semanas. El equilibrado del precursor de formulación con agua en exceso tuvo como resultado una fase cristalina líquida monolítica muy viscosa (estructura I₂).

20 Ejemplo 8

Estabilidad de comportamiento de la formulación contra variaciones en la calidad del excipiente

25 Se prepararon formulaciones de precursor de depósito con varias calidades distintas de GDO (suministrados por Danisco, Dk), tabla 3, utilizando el procedimiento del ejemplo 1. Los precursores de depósito finales contenían 36% en peso PC, 54% en peso GDO y 10% en peso de EtOH. El aspecto de los precursores de depósito era insensible a la variación de la calidad utilizada y después de contacto con agua en exceso se formó un cuerpo monolítico con comportamiento de fase cúbica micelar inversa (estructura I₂).

30 TABLA 3. Calidades de GDO comprobadas

Calidad de GDO	Monoglicérido (% en peso)	Diglicérido (% en peso)	Triglicérido (% en peso)
A	10,9	87,5	1,6
B	4,8	93,6	1,6
C	1,0	97,3	1,7
D	10,1	80,8	10,1
E	2,9	88,9	8,2
F	0,9	89,0	10,1

Ejemplo 9

35 Preparación de una composición de depósito que contiene PC saturado (Epikuron 200SH)

40 Se prepararon formulaciones precursoras de depósito con varias cantidades de PC comprendiendo cadenas de hidrocarburos saturados por adición de Epikuron 200SH directamente a una mezcla de PC/GDO/EtOH preparada igual que en el ejemplo 1. Las formulaciones se muestran en la tabla 4. Todas las formulaciones de precursores eran muestras homogéneas de una fase en RT, si bien resultaron más viscosas con un aumento de la cantidad de Epikuron 200SH. La inyección del precursor de depósito en agua en exceso proporcionó un monolito que comprendía una estructura micelar cúbica inversa (I₂). Los monolitos formados a partir de muestras que contenían cantidades más elevadas de Epikuron 200SH se hicieron turbios, indicando posiblemente la segregación entre Epikuron 200SH y los otros componentes cuando tenía lugar la exposición al agua y formación de la fase I₂.

45 TABLA 4. Compuesto de depósito que contiene PC saturado

Formulación	PC saturado, Epikuron 200SH (% en peso)	PC (% en peso)	GDO (% en peso)	EtOH (% en peso)
G1	3,9	34,6	51,9	9,6
G2	7,0	33,5	50,2	9,3
G3	14,3	30,8	46,3	8,6

Ejemplo 10

Pulverización bioadhesiva de una formulación precursora de depósito

5 Se observó que una botella de pulverización con bomba era una forma conveniente para aplicar la formulación de forma tópica, por ejemplo a la piel o a la mucosa oral.

Se pulverizó con una botella de pulverización con bomba sobre la piel y mucosa oral una formulación precursora de depósito preparada igual que en el ejemplo 1 (36% en peso PC, 54% en peso GDO y 10% en peso de EtOH). Se formó poco tiempo después de la aplicación una película con marcadas características mecánicas.

10 Ejemplo 11

Estabilidad de una película tópica

15 Después de aplicar la formulación precursora de depósito, tal como se ha descrito en el ejemplo 10 (36% en peso PC, 54% en peso GDO y 10% en peso de EtOH) a la piel, la formulación aplicada fue sometida a baño de agua (10 ml/min) durante 10 minutos. La formulación mostró excelentes características bioadhesivas y resistencia contra el lavado y no mostró pérdida de la formulación.

20 Ejemplo 12

Formulación de una fase cúbica con características estables después de exposición de la formulación precursora de depósito al aire

25 Después de exponer una formulación precursora de depósito preparada, tal como se ha descrito en el ejemplo 1 (36% en peso PC, 54% en peso GDO y 10% en peso de EtOH) al aire (RT, humedad relativa 40%) durante un mínimo de 3 horas, se formó una fase cúbica sólida. Esta formación de estructura de fase cúbica demuestra que la película tópica adquiere características de depósito no laminares en masa después de aplicación sin necesidad de exposición directa a un exceso de fluido acuoso.

30 Ejemplo 13

Formulación para tratar periodontitis o perimplantitis

35 A efectos de tratar periodontitis o perimplantitis se inyectó una formulación antibacteriana en la bolsa periodontal deseando normalmente un efecto prolongado de la formulación.

Se prepararon 100 µl de la formulación igual que en el ejemplo 1, con adición del antibiótico clorhexidina (PC/GDO/EtOH/clorhexidina (35/53/10/2)), y se inyectaron mediante una jeringa en una bolsa periodontal de rata.

40 La composición inyectada es observada en su transformación desde una formulación de baja viscosidad y que inicialmente se extiende rellenando los huecos para formar una masa sólida por absorción de fluido gingivales. Se consigue de este modo un sistema de depósito antibacteriano.

La clorhexidina permanece a niveles clínicamente efectivos (MIC 125 µg/ml) en el GCF de las bolsas periodontales durante más de una semana. El sistema de depósito es degradado por completo por enzimas dentro de 7 a 10 días y no necesita ser retirado.

45 Ejemplo 14

Formulación antibacteriana alternativa para tratar periodontitis o perimplantitis

50 Se consigue una formulación antibacteriana alternativa mediante una formulación preparada, tal como se describe en el ejemplo 1, y conteniendo el detergente antibacteriano Gardol (glicina, N-metil-N-(1-oxododecil)-, sal sódica) (PC/GDO/EtOH/Gardol (34/51/10/5)). Esta formulación es inyectada en la bolsa periodontal de la rata.

Se observa que el Gardol permanece a niveles clínicamente eficaces en el GCF de las bolsas periodontales durante un periodo prolongado de tiempo (varios días). El sistema de depósito es completamente degradado por la acción de enzimas dentro de un periodo de 7 a 10 días y no necesita ser retirado.

55 Ejemplo 15

Adherencia de la formulación a superficies de alta energía

60 A efectos de tratar perimplantitis, es importante la adherencia no solamente a superficies biológicas, sino también a superficies de alta energía tales como implantes de oro o de titanio. También es importante que la formulación se adhiera a superficies cerámicas y de plástico.

Se aplicó una formulación (PC/GDO/EtOH (36/54/10)) preparada como en el ejemplo 1 a varias superficies en la cavidad oral. La composición mostró excelente adherencia a cerámica, plástico, oro y también a la superficie normal de los dientes y no se pudo separar por enjuague mediante un fluido acuoso en exceso. El depósito resultante de la composición permaneció en su lugar en la cavidad oral en la que se aplicó durante un mínimo de 6 horas.

5

Ejemplo 16

Formulación de liberación continuada bioadhesiva de fluoruro sódico para utilización en los dientes

Frecuentemente se requieren compuestos de fluoruro para contrarrestar el ataque de caries y se preparó un precursor de formulación bioadhesiva con efecto de depósito tal como se indicó en el ejemplo 1 a partir de una mezcla de PC/GDO/EtOH/fluoruro sódico (35/53/10/2). La formulación era una dispersión de fluoruro sódico dado que no se pudo disolver en el precursor. La formulación líquida fue aplicada a las siguientes con ayuda de un cepillo. Por absorción de saliva, la formulación se solidificó y formó un depósito que proporcionó liberación continuada de fluoruro sódico durante un periodo prolongado (varias horas).

15

Ejemplo 17

Composición de depósito por pulverización de cavidad oral

20

Para lograr su adecuación como sistema de depósito tópico en la cavidad oral, se ajustaron las características mecánicas del sistema disminuyendo la proporción PC/GDO.

25

Una mezcla conteniendo PC/GDO/EtOH (27/63/10) fue preparada de acuerdo con el ejemplo 1. Una gota de azul patente fue añadida para visualizar la formulación después de la aplicación. Se pulverizaron unos 300 µl de la formulación en la cavidad oral mediante una botella de pulverización con bomba. Poco tiempo después de la aplicación, la formulación se viscosificó/solidificó dado que sufrió una transformación de fase por absorción de fluido acuoso (saliva) y pérdida de disolvente (EtOH). La formulación tenía excelente bioadherencia a superficies queratinizadas tales como la parte dura del paladar y las encías. En este caso, la película duró varias horas a pesar de la secreción de saliva y el contacto mecánico de la lengua. En superficies mucosales blandas, la duración fue mucho más corta (minutos).

30

Ejemplo 18

Composición de depósito líquido para cavidad oral

35

Para que sea apropiada para aplicación con una pipeta a la cavidad oral, la solidificación/viscosificación de la formulación tiene que ser retrasada con respecto a la formulación de pulverización. Ello es para permitir que la formulación se distribuya convenientemente con la lengua formando una película delgada en la cavidad oral después de la aplicación.

40

Se añadieron propilén glicol (PG) y EtOH a la formulación preparada igual que en el ejemplo 1 con la composición final PC/GDO/EtOH/PG (24/56/10/10). Se aplicaron de manera conveniente 300 µl de la formulación con una pipeta a la cavidad oral y se distribuyó con la lengua formando una película delgada en la cavidad oral. Después de unos 20 segundos, la viscosificación de la formulación empezó dado que sufrió una transformación de fase por absorción de fluido acuoso (saliva) y pérdida de disolvente (EtOH y PG). Después de un minuto aproximadamente, la solidificación/viscosificación pareció haber terminado. La formulación tenía excelente bioadherencia a superficies queratinizadas tales como la parte dura del paladar y las encías. En este caso, la película duró varias horas a pesar de la secreción de saliva y desgaste mecánico producido por la lengua. En las superficies mucosales blandas, la duración fue mucho más corta (minutos).

50

Ejemplo 19

Depósito bioadhesivo para uñas

55

La mezcla del ejemplo 18 fue pulverizada sobre el lecho de las uñas y entre los dedos de los pies. La formulación solidifica/viscosifica lentamente por absorción de fluidos acuosos (sudor). La solidificación puede ser acelerada añadiendo agua después de la aplicación de la pulverización. La formulación tenía excelentes características bioadhesivas y una duración de varias horas.

60

Ejemplo 20

Capacidad de carga de la benzidamina como agente bioactivo en los precursores de formulación

Se prepararon formulaciones con las composiciones especificadas en la tabla 5 utilizando el método del ejemplo 1. Se añadió una cantidad en exceso de benzidamina (50 mg) a 0,5 g de las formulaciones. Los viales fueron

65

colocados en un agitador a 15°C durante tres días, después de lo cual las soluciones fueron filtradas a través de un filtro (0,45 µg) para eliminar cristales de benzidamina no disueltos. La concentración de benzidamina de cada formulación fue determinada mediante HPLC de gradiente de fase inversa y detección de UV a 306 nm y los resultados se indican en la tabla 5.

5

TABLA 5

Composición GDO/PC (Lipoides S100)/EtOH	Concentración de benzidamina en la formulación
67,5/22,5/10	3,4%
63/27/10	3,2%
58,5/31,5/10	3,3%
60/20/20	4,0%
56/24/20	4,5%
52/28/20	4,3%

Ejemplo 21

10

Composiciones que contienen PC y tocoferol

Se prepararon formulaciones precursoras de depósito con varias composiciones diferentes de PC/α-tocoferol utilizando el método del ejemplo 1 (se disolvió en primer lugar PC en la cantidad apropiada de EtOH y después de ello se añadió α-tocoferol consiguiendo soluciones homogéneas transparentes).

15

Cada una de las formulaciones fue inyectada en un vial y equilibrada con agua en exceso. El comportamiento de la fase fue evaluado visualmente y entre polarizaciones cruzadas a 25°C. Los resultados se indican en la tabla 6.

20

TABLA 6

α-tocoferol	PC	Etanol	Fase en H ₂ O en exceso
2,25g	2,25g	0,5g	H ₁₁
2,7g	1,8g	0,5g	H ₁₁ /I ₂
3,15g	1,35g	0,5g	I ₂
3,6g	0,9g	0,5g	I ₂ /I ₂

Ejemplo 22

25

Liberación in vitro de fluoresceína disódica soluble en agua

Un colorante soluble en agua, fluoresceína disódica (Fluo), fue disuelto en una formulación que contenía PC/α-tocoferol/Etanol (27/63/10% en peso) hasta una concentración de la formulación de 5 mg Fluo/g. Cuando se inyectaron 0,1 g de la formulación en 2 ml de una solución tamponada con fosfato (PBS) se formó una fase miscelar inversa (I₂). Se siguió la absorbencia de Fluo liberada a la fase acuosa a 490 nm durante un periodo de 3 días. El estudio de la liberación fue llevado a cabo en un vial de 3 ml cerrado con una caperuza de aluminio completamente eliminable por rotura a 37°C. El vial fue colocado sobre una mesa de sacudidas a 150 rpm.

30

La liberación de Fluo de la formulación de PC/α-tocoferol (véase tabla 7) indica que estas formulaciones (y otras similares) son sistemas de depósito prometedores. Además, es digno de ser observado la ausencia de efecto de descarga, y la liberación indica que la sustancia puede ser liberada durante un periodo de varias semanas hasta meses; solamente el 0,4% de Fluo es liberado después de 3 días.

35

TABLA 7

Formulación	% de liberación (37°C)	
	24 h	72 h
PC/α-tocoferol/EtOH: 27/63/10 % en peso	<0,1*	0,43
*Liberación por debajo del límite de detección del ensayo de absorbencia		

40

Ejemplo 23

Formulaciones de analgésico/benzidamina antiinflamatoria

- 5 Se prepararon formulaciones igual que en el ejemplo 1, mezclando benzidamina con una mezcla de GDO, PC, etanol y opcionalmente PG/AP en las siguientes proporciones.

Formulación	BZD	GDO	PC	EtOH	PG	AP
1	3,0	53,3	28,7	10,0	5,0	0,01
2	3,0	53,3	28,7	15,0	0	0,01
3	3,0	57,4	24,6	10,0	5,0	0,01
4	3,0	49,2	32,8	10,0	5,0	0,01

- 10 en la que BZD es benzidamina, EtOH es etanol, PC es fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO es glicerol dioleato, PG es propilen glicol y AP es ascorbil palmitato.

Todas las formulaciones son líquidos de baja viscosidad que generan composiciones de fase cristalina líquida cuando tiene lugar la exposición a condiciones acuosas.

15

Ejemplo 24

Formulación nasal de Fentanilo

- 20 Se prepararon formulaciones igual que en el ejemplo 1, mezclando el analgésico narcótico fentanilo con una mezcla de GDO, PC, Etanol y opcionalmente PG en las siguientes proporciones.

Formulación	Fentanilo	PC	GDO	EtOH	PG
1	0,05	34	51	10	5
2	0,05	36	54	10	-
3	0,05	42	43	10	5
4	0,05	45	45	10	-
5	0,15	34	51	10	5
6	0,15	36	54	10	-
7	0,05	30	45	15	10
8	0,15	30	45	15	10

- 25 en la que EtOH es etanol, PC es fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO es dioleato de glicerol y PG es propilen glicol.

Todas las formulaciones son líquidos de baja viscosidad apropiados para administración mediante pulverización nasal, que generan composiciones de fase cristalina líquida en la exposición a condiciones acuosas.

30

Ejemplo 25

Formulación nasal de Diazepam

- 35 Se prepararon formulaciones igual que en los ejemplos anteriores por mezcla del agente anti ansiedad Diazepam de benzodiazepina con una mezcla de GDO, PC, etanol y opcionalmente PG en las siguientes proporciones.

Formulación	Diazepam	PC	GDO	EtOH	PG
1	5	32	48	10	5
2	5	34	51	10	-
3	10	37	38	10	5
4	10	40	40	10	-
5	10	30	45	10	5
6	10	32	48	10	-
7	10	26	39	15	10
8	10	30	45	15	-

en la que EtOH es etanol, PC es fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO es dioleato de glicerol y PG es propilen glicol.

5 Todas las formulaciones son líquidos de baja viscosidad apropiados para administración mediante pulverización nasal, que generan composiciones de fase cristalina líquida en la exposición a condiciones acuosas.

10 Ejemplo 26

Formulaciones con Clindamicina para acné

Se prepararon formulaciones igual que en los ejemplos anteriores mezclando el antibiótico semisintético clindamicina (base libre o sal) con una mezcla de GDO, PC, etanol y PG en las siguientes proporciones (en peso).

15

Formulación	Clindamicina HCl	PC	GDO	EtOH	PG
1	1	30	54	10	5
2	2	29	54	10	5
3	1	34	50	10	5
4	2	33	50	10	5

Formulación	Clindamicina base	PC	GDO	EtOH	PG
5	1	30	54	10	5
6	2	29	54	10	5
7	1	33	54	2	10
8	2	32	54	2	10

20 Las preformulaciones resultantes son líquidos de baja viscosidad que, después de aplicación, son resistentes al agua, sudor, etc. Las formulaciones son aplicadas localmente sobre la piel como gel o por pulverización y son bioadhesivas con buenas características de formación de película.

Ejemplo 27

25 Otros ejemplos de viscosidad en mezclas PC/GDO al añadir un co-disolvente

Se prepararon mezclas de PC/GDO y co-disolvente de acuerdo con los métodos de los ejemplos 1 y 3 en las proporciones indicadas en la siguiente tabla.

30 Se dejaron equilibrar las muestras durante varios días antes de llevar a cabo mediciones de viscosidad utilizando un reómetro Physica UDS 200 a 25°C.

ES 2 400 034 T3

Muestra	PC/GDO (peso/peso)	EtOH/% peso	Glicerol % en peso	H ₂ O/% en peso	Viscosidad/mPas
1	50/50	3	-	-	1900
2	50/50	5	-	-	780
3	50/50	7	-	-	430
4	50/50	8	-	-	300
5	50/50	10	-	-	210
6	50/50	15	-	-	100
7	45/55	3	-	-	1350
8	45/55	5	-	-	540
9	45/55	7	-	-	320
10	45/55	8	-	-	250
11	45/55	10	-	-	150
12	45/55	15	-	-	85
13	40/60	3	-	-	740
14	40/60	5	-	-	400
15	40/60	7	-	-	240
16	40/60	8	-	-	200
17	40/60	10	-	-	130
18	40/60	15	-	-	57
19	40/60	-	10	-	8*10 ⁶
20	40/60	-	-	3	2,5*10 ⁸
21	40/60	-	-	5	4*10 ⁷

- 5 Este ejemplo muestra además la necesidad de un disolvente con características de viscosidad decrecientes a efectos de obtener formulaciones inyectables. Las mezclas conteniendo glicerol (muestra 19) o agua (muestras 20 y 21) son demasiado viscosas para poder ser inyectadas con concentraciones de disolvente equivalentes a las muestras que contienen EtOH (comparar con las muestras 13, 14 y 17).

Ejemplo 28

10 Formulaciones de protección solar

Se prepararon formulaciones igual que en el ejemplo 1, mezclando cada uno de varios agentes absorbentes/dispersantes UV con una mezcla de GDO, PC y etanol en las siguientes proporciones (en peso).

Formulación	PC	GDO	EtOH	Tioveil CM	Spectraveil FIN	Solaveil CT-100	Tioveil 50 MOTG
1	38	42	5	-	-	-	15
2	38	42	5	-	-	15	-
3	37	38	5	15	5	-	-

- 15 donde TIOVEIL CM (Uniqema) comprende Ciclotetrasiloxano (y) Dióxido de Titanio (y) Dimeticona Copoliol (y) Estearato de Aluminio (y) Alúmina, SPECTRAVEIL FIN (Uniqema) comprende Óxido de Zinc (y) C12-15 Alquil Benzoato (y) Ácido Polihidroxiesteárico, SOLAVEIL CT-100 (Uniqema) comprende C12-15 Alquil Benzoato (y) Dióxido de Titanio (y) Ácido Polihidroxiesteárico (y) Estearato de Aluminio (y) Alúmina (y) TIOVEIL 50 MOTG (Uniqema) comprende Dióxido de Titanio (y) Triglicérido de Ácido Caprílico/Cáprico (y) Aceite Mineral (y) Ácido Polihidroxiesteárico (y) Estearato de Aluminio (y) Alúmina.

- 25 Los precursores de formulación resultantes muestran baja viscosidad después de la formulación y son fácilmente aplicados por pulverización con bomba. Al establecer contacto con las superficies del cuerpo se forma una capa protectora contra UV de características elásticas.

Ejemplo 29

30 Depósitos periodontales de clorhexidina

Se prepararon formulaciones igual que en el ejemplo 1, mezclando el agente antiinfectante digluconato de clorhexidina con una mezcla de GDO, PC y etanol en las siguientes proporciones (en peso) TABLA Composiciones de formulación de depósito de digluconato de clorhexidina.

TABLA. Composiciones de formulación de depósito de digluconato de clorhexidina

Formulación	Digluconato de clorhexidina	PC	GDO	EtOH
A	5	34	51	10
B	5	36	54	5
C	7	33	50	10
D	10	32	48	10
E	15	30	45	10

5 Las preformulaciones de depósito de clorhexidina tienen baja viscosidad y se administran fácilmente a la bolsa periodontal. Las composiciones proporcionan una mejor distribución y extensión de la sustancia activa en la totalidad de la bolsa periodontal cuando se compara con los productos conocidos, tales como Periochip®.

10 El depósito formado después de aplicación proporciona protección contra reinfección de la bolsa. El depósito tiene también excelentes características bioadhesivas y se adhiere a las superficies de la mucosa, dientes y huesos.

15 La liberación de digluconato de clorhexidina de 250 mg de la formulación A (véase anterior) en 0,9% de NaCl en solución acuosa (500 ml) fue estudiada. La formulación se mantuvo en una cubeta de metal cilíndrica colocada en un soporte de teflón en el fondo de un baño de liberación estándar USP. El área de contacto entre la formulación y la solución salina circundante era de 2,4 cm² y la solución fue agitada mediante una paleta a 100 rpm.

La curva de liberación mostrada en la figura 3 muestra la liberación mantenida y esencialmente uniforme de clorhexidina de la formulación a lo largo de un periodo de 24 horas.

20 Ejemplo 30

Formulación tópica con NSAID

25 El diclofenaco sódico es un medicamento no esteroide antiinflamatorio (NSAID). Pertenece al grupo del ácido fenilacético y es utilizado en estados inflamatorios de diferentes etiologías, enfermedades degenerativas de las articulaciones y muchos otros estados con dolor.

Se preparó una formulación para administración tópica conteniendo diclofenaco sódico preparando en primer lugar una formulación placebo.

30

Composición de la formulación placebo

Excipiente	Abreviatura	Concentración (%)
Fosfatidil colina (de soja)	SPC	45,0
Dioleato de Glicerol	GDO	45,0
Etanol 99,5%	EtOH	10,0

35 El diclofenaco sódico a una concentración de 5% fue disuelto en la formulación placebo. El líquido aceitoso resultante tenía un color ligeramente amarillo, era transparente y tenía baja viscosidad.

Ejemplo 31

40 Formación de fase cristalina líquida

Se añadió una gota de diclofenaco sódico conteniendo la formulación del ejemplo 30 a 3 ml de solución salina acuosa con una pipeta. Se formó una fase cristalina líquida cohesiva.

45 Ejemplo 32

Formación de una lámina rígida in situ

50 Se aplicó una gota de diclofenaco sódico conteniendo la formulación del ejemplo 30 a la piel del brazo de un voluntario sano y se extendió formando una película delgada que cubría un área aproximada de 2-4 cm². Poco tiempo después de la aplicación, la formulación líquida fue transformada en una película mucho más rígida por absorción de pequeñas cantidades de agua de la piel y/o del aire.

Ejemplo 33

Mejora del modelo de pulverización reduciendo la viscosidad

5 Se llenó una formulación placebo con la composición indicada en la tabla del ejemplo 30 en una botella de pulverización estándar con bomba. Después de cebar la bomba con la formulación, ésta pudo ser aplicada a la piel con un modelo de pulverización subóptimo. Por dilución de la formulación adicional con EtOH disminuyó la viscosidad de la formulación y a una concentración de EtOH correspondiente aproximada al 25% la formulación pudo ser aplicada en forma de nebulización a la piel. La pulverización de la formulación a la piel del brazo de un voluntario sano resultó en la formación de una película rígida después de evaporación de EtOH y absorción de pequeñas cantidades de agua de la piel y/o del aire.

Ejemplo 34

15 Mejora del modelo de pulverización utilizando un dispositivo con bomba de compresión

Una formulación placebo con la composición indicada en la tabla 1 del ejemplo 30 fue llenada en una botella estándar con bomba de compresión. Este dispositivo proporcionó un modelo de nebulización/aerosol y pulverización satisfactorio. La pulverización de la formulación en la piel del brazo de un voluntario sano tuvo como resultado la formación de una película rígida después de la absorción de pequeñas cantidades de agua de la piel y/o del aire.

Ejemplo 35

Utilización de un dispositivo accionado a presión

25 Una formulación placebo con la composición tal como se ha indicado en la tabla del ejemplo 30 fue llenada en un dispositivo de pulverización impulsado a presión con un propulsor de hidrocarburo o con un propulsor HFC- 134a, respectivamente. Se observó que ambos propulsores formaban mezclas homogéneas de baja viscosidad con la formulación. La pulverización de la formulación sobre la piel del brazo de un voluntario sano resultó en la formación rápida de una lámina rígida después de la absorción de pequeñas cantidades de agua desde la piel y/o el aire.

Ejemplo 36

Formulación de pulverización con concentración muy baja de EtOH

35 Una formulación con la composición indicada en la siguiente tabla fue preparada haciendo evaporar EtOH de la formulación placebo con la composición indicada en la tabla del ejemplo 30 con ayuda de un evaporador rotativo (vacío, 40°C). La formulación resultante tenía una elevada viscosidad, pero cuando se mezcló con propulsor (propulsor de hidrocarburo o HFC-134a) y se llenó en una botella de pulverización, la formulación pudo ser pulverizada en la piel del brazo del voluntario sano donde se formó una película rígida después de absorción de pequeñas cantidades de agua de la piel y/o del aire.

Composición de la formulación de placebo

Excipiente	Abreviatura	Concentración (%)
Fosfatidil colina (de soja)	SPC	49,0
Dioléato de Glicerol	GDO	49,0
Etanol 99,5%	EtOH	2,0

45 Ejemplo 37

Tratamiento de diferentes superficies variando la composición de la formulación

50 Variando la proporción PC/GDO en la formulación, se pudo ajustar la duración de la formulación en diferentes lugares de la cavidad oral. Una formulación con la composición PC/GDO/EtOH (36/54/10) tiene preferencia en cuanto a adherencia a superficies duras, tales como dientes, mientras que una formulación con la composición PC/GDO/EtOH (27/63/10) se observó que era más apropiada para la parte superior del paladar.

55 Ejemplo 38

Formación de una fase cristalina líquida a partir de precursores con diferentes mezclas disolventes

60 Para mejorar la solubilidad de la sustancia activa en los precursores puede ser útil cambiar el disolvente de la formulación. Una serie de diferentes mezclas de disolventes fueron utilizadas en los precursores de formulación (ver

tabla) y se investigó su capacidad de formar una fase cristalina líquida después de establecer contacto con los mismos con un exceso de una solución acuosa. Se añadió una gota de cada formulación a 3 ml de solución salina acuosa con una pipeta.

- 5 Con independencia del disolvente (mezcla) utilizado se formó una fase cristalina líquida coherente.

Composición de formulaciones

Excipientes	Composición (% en peso)
PC/GDO/EtOH	45/45/10
PC/GDO/EtOH/NMP	45/45/5/5
PC/GDO/EtOH/propileno-carbonato	45/45/5/5
PC/GDO/EtOH/dimetil-isosorbida	45/45/5/5
PC/GDO/EtOH/dimetil-acetamida	45/45/5/5
PC/GDO/EtOH/etil-acetato	45/45/5/5

10 Ejemplo 39

Formulación tópica con enantato de testosterona

- 15 Una formulación tópica conteniendo 2% de enantato de testosterona fue preparada mezclando los componentes indicados en la siguiente tabla. Poco después de aplicar la formulación líquida a la piel se transformó en una película mucho más rígida por absorción de pequeñas cantidades de agua de la piel y/o del aire.

Composición de formulación tópica con enantato de testosterona

Componente	Cantidad (g)	Composición (% en peso)
Enantato de testosterona	0,060	2,00
Fosfatidil Colina de Soja	1,323	44,10
Dioléato de Glicerol	1,323	44,10
Etanol	0,294	9,80

20

Leyendas de las figuras

- Figura 1. Liberación acumulativa de MB de un depósito que forma una fase H_{II} hexagonal inversa.
- 25 Figura 2. Disminución de la viscosidad del precursor de depósito a la añadidura de disolventes. PC/GDO (6/4) es un precursor de una fase H_{II} hexagonal inversa y PC/GDO (3/7) es un precursor de una fase I_2 cúbica inversa.
- Figura 3. Liberación de clorhexidina de la formulación A, véase ejemplo 33.

REIVINDICACIONES

1. Preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
 - 5 a) como mínimo, un diacil lípido neutro y/o un tocoferol;
 - b) como mínimo, un fosfolípido;
 - 10 c) como mínimo, un disolvente orgánico biocompatible que comprende etanol o NMP, que contiene oxígeno;

en la que las proporciones en peso de los componentes a:b varían de 85:15 a 30:70; incluyendo opcionalmente, como mínimo, un agente bioactivo disuelto o dispersado en la mezcla de baja viscosidad, de manera que la preformulación forma o es capaz de formar, como mínimo, una estructura de fase cristalina líquida bioadhesiva después de establecer contacto con un fluido acuoso y/o superficie corporal, para su utilización en terapia; de manera que las preformulaciones no consisten en: 36% en peso de PC, 54% en peso de GDO, 10% en peso de etanol, y 500 µg de salmón calcitonina/g como preformulación; o bien 34% en peso de PC, 51% en peso de GDO, 5% en peso de OA, 10% en peso de etanol, y 500 µg de salmón calcitonina/g como preformulación.
- 15 2. Preformulación, según la reivindicación 1, en la que el componente a) consiste esencialmente en diacil gliceroles, especialmente dioleato de glicerol.
- 20 3. Preformulación, según una de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el componente b) es fosfatidilcolina.
- 25 4. Preformulación, según una de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene de 5 a 20% en peso de c).
5. Preformulación, según una de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene de 35 a 60% en peso de a), de 20 a 50% en peso de b) y de 10 a 20% en peso de c).
- 30 6. Preformulación, según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el componente c) es como mínimo un disolvente seleccionado a partir de alcoholes, cetonas, ésteres (incluyendo lactonas), éteres, amidas y sulfóxidos.
- 35 7. Preformulación, según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho agente activo es seleccionado a partir de compuestos antiinflamatorios corticosteroides no esteroideos, inhibidores locales de rutas inflamatorias, inhibidores de fosfolipasa, antioxidantes, antiinfectivos, citoquinas e inductores/supresores de citoquina.
- 40 8. Preformulación, según una de las reivindicaciones 1 a 7, que es administrable por enjuague, pulverización, gárgaras, parche, supositorios o enema.
- 45 9. Preformulación, según la reivindicación 8, que comprende benzidamina.
10. Formulación tópica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para administración intraoral que forma un producto de liberación controlada bioadhesivo, en la que dicho agente activo comprende, como mínimo, un agente seleccionado entre benzidamina, tramadol, acetaminofeno, ibuprofeno, propoxifeno, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona, nalbufina, meperidina, leverorfanol, hidromorfona, oximorfona, alfetanilo, fentanilo y sefentanilo.
- 50 11. Preformulación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización en la administración local continuada de dicho agente activo.
12. Uso de una preformulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de inflamación y/o irritación en una superficie corporal y/o en una cavidad corporal.
- 55 13. Preformulación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para el tratamiento de inflamación y/o irritación en una superficie corporal y/o en una cavidad corporal, o para protección dermatológica en ambientes en los que es probable el contacto con agentes infecciosos, en la que la composición es una composición de depósito bioadhesiva dermatológica antiinfecciosa.
- 60 14. Preformulación, según la reivindicación 13, en la que dicha irritación está causada por enfermedad de Crohn, colitis ulcerante o mucositis oral.
15. Preformulación, según la reivindicación 14, para su utilización en el tratamiento de mucositis oral en un sujeto humano o animal que comprende la administración de una preformulación según la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición de 40 a 60% en peso de GDO, de 20 a 35% de PC, de 5 a 25% de etanol, y de 1 a 8% de benzidamina, o un derivado de la misma.

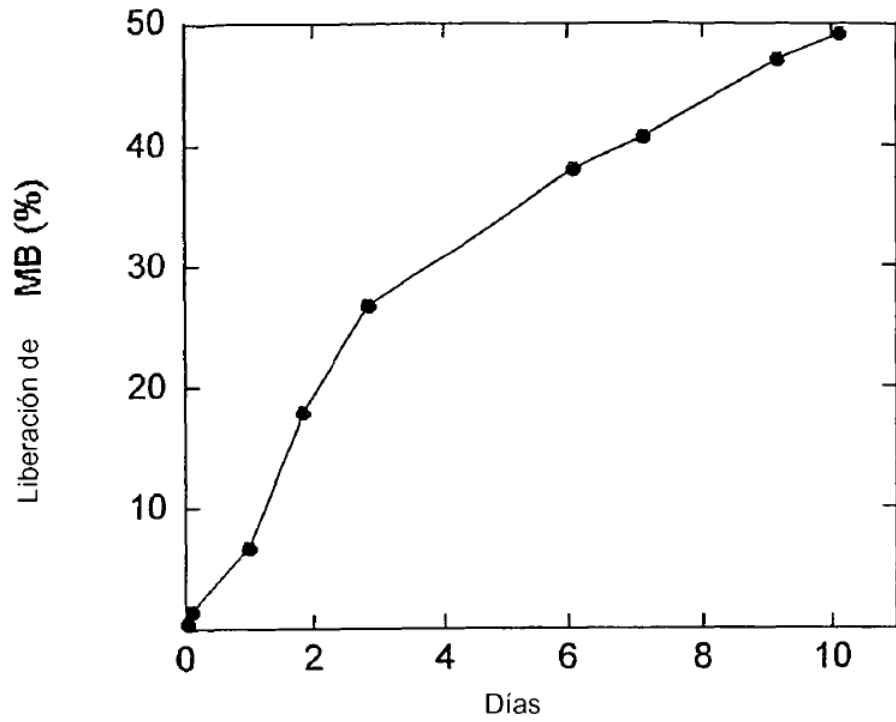


Figura 1. de MB de una fase HII hexagonal inversa que forma depósito

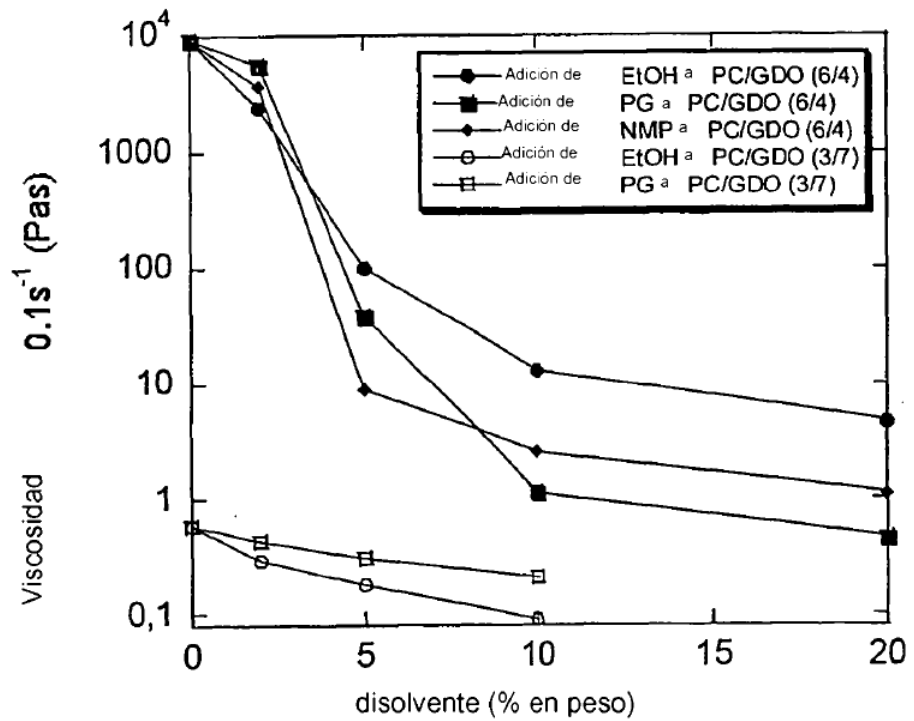


Figura 2.

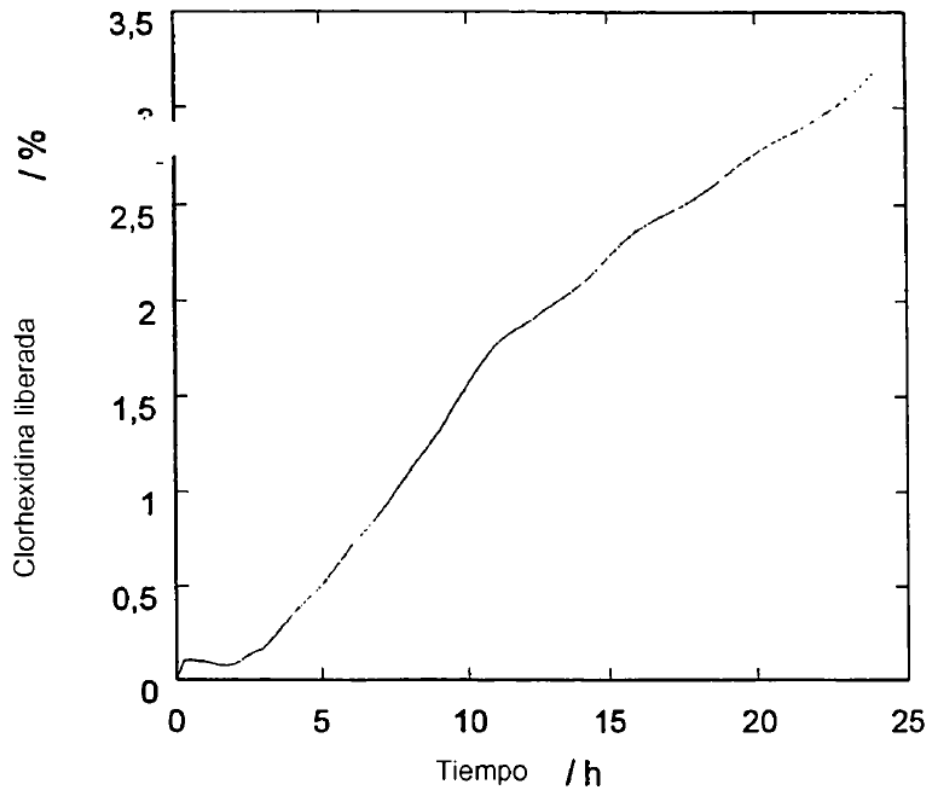


Figura 3