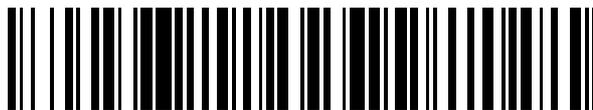


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 450**

21 Número de solicitud: 201231287

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

09.08.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.02.2014

71 Solicitantes:

**ENOC SOLUTIONS, S.L. (100.0%)
C/ Pescadores, 8 Local 2
07157 Puerto de Andratx (Illes Balears) ES**

72 Inventor/es:

GONZÁLEZ ENSEÑAT, Pedro

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **LIPOSOMAS VACÍOS COMO ADYUVANTE DE DIFERENTES PRINCIPIOS ACTIVOS,
ADMINISTRADOS INDEPENDIENTEMENTE Y EN SU FORMA GALÉNICA CONVENCIONAL**

57 Resumen:

Liposomas vacíos como adyuvante de diferentes principios activos, administrados independientemente y en su forma galénica convencional.

La encapsulación de sustancias activas ha permitido mejoras en la administración de diferentes principios activos. Sin embargo, la encapsulación no está exenta de problemas. En la presente invención, se describe el uso de una composición que comprende liposomas en fase acuosa como adyuvante caracterizado porque dicha composición se combina de manera independiente con el principio activo.

ES 2 442 450 A2

Liposomas vacíos como adyuvante de diferentes principios activos, administrados independientemente y en su forma galénica convencional

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere al uso como adyuvante de liposomas administrados separadamente al principio activo para modificar y /o mejorar las características farmacocinéticas del mismo. Por tanto, la invención se podría encuadrar en el campo de la industria farmacéutica.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

Un liposoma es una vesícula esférica con una bicapa compuesta de una doble capa de fosfolípidos, que constan de partes hidrofílicas y lipofílicas. El interior y el exterior de un liposoma es acuoso y la membrana del liposoma es lipídica. La estructura del liposoma permite, por ello, incorporar y transportar sustancias o moléculas tanto hidrosolubles como liposolubles. La encapsulación natural y espontánea de sustancias lipofílicas o hidrofílicas en liposomas, es un método efectivo para mejorar las características farmacocinéticas de las mismas, y ayudar a las sustancias así encapsuladas a alcanzar las células, órganos o tejidos objetivos de la terapia. Es sabido que las características fisicoquímicas de las moléculas de los principios activos determinan su comportamiento *in vivo*, condicionando tanto las características farmacocinéticas como las farmacodinámicas de los mismos. Estas características fisicoquímicas propias de cada molécula de principio activo condicionan, entre otros parámetros, la solubilidad y polaridad, su absorción, forma y tiempo de circulación, capacidad de difusión, metabolización o excreción, así como también la intensidad, duración y eficacia de su acción.

25

En ocasiones, estas características fisicoquímicas impiden o dificultan el que los principios activos puedan realizar su acción de forma eficaz, aunque la molécula de activo administrada, en teoría, sea la adecuada para el tratamiento de dicha enfermedad o patología. Esto es debido principalmente a que las moléculas tienen unas características y condiciones "fijas", que no siempre se adaptan a las necesarias para poder circular o difundir por un medio o estructura en concreto, y menos aún, por una variación sucesiva de estas características, como ocurre en los organismos vivos, es decir, una molécula siempre se dispersará mejor en un medio de una determinada polaridad que en otro, por lo que su difusión no es homogénea en todos los medios o tejidos.

30

35

Por el contrario, determinados liposomas con gran capacidad de adaptación a entornos de diferente polaridad, es decir, que no tienen unas características "fijas", sino que se adaptan al medio que se encuentran, son capaces de superar esta problemática general y difundir o circular por medios muy diferentes, con gran facilidad, homogeneidad y estabilidad. Esta flexibilidad viene determinada por su composición y método de obtención, que le confiere una gran capacidad de deformación y fluidez, con una gran movilidad molecular, que permite que las moléculas de fosfolípidos que componen la bicapa lipídica realicen con gran facilidad movimientos de *flip flop* adaptándose a las variaciones de polaridad del medio.

40

45

Por otra parte, se sabe que los liposomas interactúan con las distintas moléculas de diferentes principios activos, pudiendo incorporarse con facilidad a la estructura liposomal, quedando éstas incluidas en la bicapa lipídica o en su fase acuosa interna. Estos liposomas, por su tamaño y características fisicoquímicas, circulan, penetran y difunden en los tejidos con gran facilidad y eficacia, transportando en su estructura el principio activo de esta forma encapsulado, mejorando su capacidad de difusión y su penetración, así como también prolongando su tiempo de circulación y con ello, aumentando su actividad y eficacia. Estas mejoras farmacocinéticas son especialmente relevantes en los principios activos que deben pasar la barrera hematoencefálica, testicular, gástrica, intestinal o hepática. Esta encapsulación se ha realizado tradicionalmente de manera previa a la administración.

50

55

Sin embargo, la encapsulación de las sustancias que se desean administrar en los liposomas no está exenta de problemas. Estos van desde la dificultad de conseguir estructuras o formulaciones fisicoquímicamente estables "*in vitro*" durante el periodo de tiempo necesario para su comercialización, (alta caducidad del liposoma y/o principio activo encapsulado) La estabilidad "*in vivo*" también es difícil de conseguir pues hay productos que al administrarse "*in vivo*" desestabilizan la membrana, incluso rompiendo la estructura, o se desencapsulan, con las variaciones de pH, de la salinidad o ionicidad del medio, por interacción con las proteínas plasmáticas, etc, perdiendo eficacia el producto liposomado. La necesidad de realizar ensayos clínicos completos para cada producto aislado liposomado también es otro problema, especialmente su coste y duración. Hay productos que por sus características fisicoquímicas no son compatibles con el liposoma o lo son poco, y no se pueden encapsular a las concentraciones

60

adecuadas en los medios habitualmente utilizados por la industria farmacéutica. En ocasiones, la eficacia del encapsulamiento es baja (10-20% en sustancias hidrosolubles).

Es por estos motivos que se necesitan nuevas maneras de aprovechar la capacidad encapsulante y vehiculizadora de principios activos por parte de los liposomas en la terapia de diferentes patologías.

5

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso como adyuvante de liposomas administrados separadamente al principio activo.

10

La presente invención presenta las siguientes ventajas:

- permite el aprovechamiento inmediato de las posibilidades beneficiosas que pueden aportar los liposomas a la terapéutica, sin necesidad de hacer desarrollos especiales, complejos, largos y costosos.

15

- elimina los problemas propios de la encapsulación clásica de los diferentes principios activos y mezclas de ellos (problemas de estabilidad tanto física como química "in vitro" e "in vivo", de eficacia de encapsulación) así como los altos costes de su desarrollo y registro,

20

- los liposomas de la invención se pueden administrar por todas las vías, como vía oral, intraperitoneal, intramuscular, intravenoso, rectal, etc. pues son compatibles con todas las estructuras y tejidos del organismo,

25

- mejora la capacidad de absorción, penetración y difusión de las sustancias activas en los diferentes tejidos y órganos, o a través de las diferentes barreras,

- permite la utilización terapéutica de sustancias que actualmente no son capaces de atravesar o difundir las diferentes barreras, como la barrera hematoencefálica,

30

- prolonga la vida media y el tiempo de circulación de las sustancias activas autoencapsuladas, aumentando, con ello, también la eficacia terapéutica de las mismas,

35

- el liposoma "per se" y al contrario que muchos excipientes u otros adyuvantes utilizados por la industria farmacéutica, carece de toxicidad, de capacidad antigénica, y es totalmente biocompatible y biodegradable,

- la autoencapsulación permite la incorporación al liposoma de más de un activo a la vez de forma sencilla, hecho que puede ser de vital importancia en determinados casos

40

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende liposomas en fase acuosa como adyuvante caracterizado porque dicha composición se combina de manera independiente y espontánea con al menos un principio activo.

45

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención.

50

Un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende liposomas en fase acuosa como adyuvante, caracterizado porque dicha composición se combina de manera independiente y espontánea con al menos un principio activo.

55

Por el término "liposoma" se entiende una vesícula esférica con al menos una membrana compuesta de una doble capa de fosfolípidos, también llamada bicapa fosfolipídica, que constan de partes hidrofílicas y lipofílicas. Los liposomas pueden ser uni-, oligo- o multilamelares, es decir que pueden comprender una o varias dobles capas de fosfolípidos.

60

Por "composición que comprende liposomas" se entiende composiciones que den lugar a la formación de liposomas, ya sean uni-, oligo- o multilamelares y soluciones micelares convertibles por dilución en liposomas,

El término “se combina de manera independiente y espontánea con el principio activo” quiere decir que la combinación del liposoma y el principio activo no tiene lugar *in vitro* de manera previa a su aplicación, sino que ésta se produce después de la administración/aplicación independiente o aparte de ambos, y éstos se combinan en el cuerpo del animal o del humano.

5

Por el término “principio activo” se entiende la sustancia en un fármaco que es biológicamente activo. También se conoce por “principio farmacéuticamente activo” o del inglés API (*active pharmaceutical ingredient*). En el contexto de la invención, también se entienden por principios activos cualquier sal aceptable farmacéuticamente, ésteres, polimorfos y solvatos de dichas sustancias biológicamente activas.

10

Los principios activos posibles en el contexto de la invención son cualquier principio activo del que se quiera mejorar o aumentar la penetración, difusión o ambas a través de los tejidos u órganos, ya sea por la naturaleza de la sustancia en condiciones fisiológicas o por causas patológicas del paciente. Asimismo, principios activos también pueden ser cualquier principio activo del que se quiera aumentar el tiempo de circulación, ya sea por la naturaleza propia de la sustancia en condiciones fisiológicas o por causas patológicas. Un ejemplo no limitante de principios activos serían principios activos que deban atravesar la barrera hematoencefálica, como antipsicóticos y antiparkinsonianos.

15

En una primera realización del primer aspecto de la presente invención, la composición se presenta en una forma apropiada para la administración oral, rectal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o tópica, preferiblemente por vía oral. Así mismo, e independientemente de la forma de la composición de liposomas, el principio activo se presenta preferiblemente en una forma apropiada para la administración oral, rectal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, o tópica, aunque más preferiblemente por vía oral, aunque se puede presentar en la forma y condiciones apropiadas para la administración convencional propia de cada situación (básicamente, depende del estado del paciente).

20

25

La composición o suspensión de liposomas se puede administrar a un paciente en tratamiento con un principio activo en una dosis de 0,1 a 25 ml por cada 5 kilos de peso por día. Además, para maximizar su efectividad, la composición de liposomas se administra preferiblemente entre 1 y 30 minutos antes que la administración de la sustancia activa, más preferiblemente entre 5 y 20 minutos. De esta manera, se mejoran las características farmacocinéticas de los principios activos. Preferiblemente la composición de liposomas se administra en ayunas. Sin embargo, en el caso que tanto composición de liposomas como el principio activo se administren por vía oral, la administración simultánea de liposomas y principio activo pueden mejorar la absorción gástrica y/o intestinal del mismo. Un ejemplo no limitante de esta aplicación serían los preparados de hierro para el tratamiento de anemias ferropénicas. En este caso el encuentro entre principio activo y liposomas, y su encapsulación, se producirá en el trato gastrointestinal.

30

35

Los liposomas y los principios activos administrados se encontrarán principalmente en el torrente sanguíneo, pero también en el resto de fluidos corporales, produciéndose en este momento, la incorporación de éstos al liposoma, vehiculizándolos y mejorando, a partir de este momento, sus características farmacocinéticas y consecuentemente también las farmacodinámicas.

40

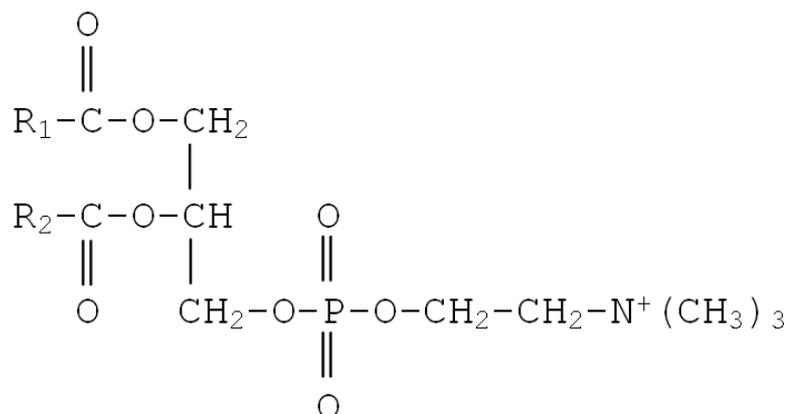
En otra realización del primer aspecto de la presente invención, los liposomas tienen un diámetro medio entre 1 nm y 500 nm, preferiblemente entre 50 nm y 150 nm, aún más preferiblemente entre 75 nm y 125 nm.

45

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, los liposomas comprenden fosfolípidos. Preferiblemente, la concentración de fosfolípidos es de 20 g a 200 g por litro de composición, más preferiblemente entre 75 g y 125 g por litro de composición, y aún más preferiblemente entre 80 y 100 g por litro.

50

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, los fosfolípidos tienen la fórmula:



donde R₁ y R₂ pueden ser igual o diferentes entre sí, son cadenas hidrocarbonadas de C₁₂-C₂₂, que comprenden entre 0 y 8 enlaces dobles cis, preferiblemente entre 0 y 6 enlaces dobles cis.

5

R₁ y R₂ se seleccionan preferiblemente de la lista que comprende ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, preferiblemente ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido esteárico.

10

Entre los fosfolípidos que comprenden estos ácidos grasos están la lecitina de soja, lecitina de huevo, lecitina de semillas como por ejemplo la calabaza y lecitina de omega 3.

En una realización particular de la presente invención, el fosfolípido tiene la siguiente composición de ácidos grasos:

15

Ácido graso en R1 y/o R2	% en fosfolípido
ácido oleico	6-13
ácido linoleico	61-71
ácido linolénico	4-7
ácido palmítico	10-15
ácido esteárico	1,5-3,5
ácido araquidónico	0-2

En otra realización particular de la presente invención, el fosfolípido tiene la siguiente composición de ácidos grasos:

20

Ácido graso en R1 y/o R2	% en fosfolípido
ácido mirístico	1,8%
ácido palmítico	23,7%
ácido palmitoleico	1,4%
ácido oleico	8,5%
ácido eicosapentaenoico (EPA)	1,9%
ácido docosahexaenoico (DHA)	31,9%
Otros saturados cis	10,1%

Esta última realización particular es especialmente útil cuando se desean liposomas de muy alta capacidad de difusión e intercambio, permeabilidad y flexibilidad.

25

Preferiblemente el fosfolípido se selecciona del grupo que comprende lecitina de soja, lecitina de huevo y cualquiera de sus mezclas, más preferiblemente lecitina de soja, aunque también puede ser de huevo u otra fuente con alto contenido en fosfatidilcolina, mínimo 75% del total lipídico, más preferiblemente mínimo 90% del total lípido. Además de por fosfatidilcolina, la bicapa fosfolipídica del liposoma puede estar compuesta, en una proporción menor o igual a un 25% por fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, o cualquiera de sus mezclas.

30

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, los liposomas además comprenden una sal biliar. Esta sal biliar se selecciona preferiblemente del grupo que comprende colato sódico,

desoxicolato sódico, glicocolato sódico, taurocolato sódico, taurodesoxicolato sódico, ursocolato sódico y quenoxicolato sódico, más preferentemente colato sódico.

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la proporción molar de fosfolípidos/sal biliar está entre 1,5 y 10, preferiblemente entre 2,5 y 5.

5

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la composición además comprende un alcohol seleccionado de la lista que comprende etanol, propanol, isopropanol y cualquiera de sus mezclas, preferiblemente etanol.

10

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la proporción de alcohol/lípido en volumen/peso está entre 0,25 y 3, preferentemente entre 0,5 y 1,5.

15

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la fase acuosa comprende una sal seleccionada de la lista que comprende cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, yoduro sódico y cualquiera de sus mezclas, preferiblemente cloruro sódico. Preferiblemente, la concentración de la sal es inferior a 9 gramos por litro, más preferiblemente entre 0 y 0,9 gramos por litro. Sin embargo también sería posible su producción con concentraciones superiores al 0,9% de NaCl, o incluyendo distintas sales, especialmente sales en la concentración del agua de mar, con 35 a 38 g de sales por litro de agua. Estas composiciones de liposomas con agua de mar serían las más adecuadas para administrar activos en piscicultura.

20

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la composición además comprende suero glucosado.

25

La composición de liposomas además puede comprender excipientes. El término "excipiente" hace referencia a una sustancia que ayuda a la administración (absorción) de cualquiera de los componentes del producto de la invención, estabiliza dichos componentes o ayuda a la preparación de la composición farmacéutica en el sentido de darle consistencia y así estabilizar la suspensión, o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los componentes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de endulzar, función de colorante, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del aire y/o la humedad, función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación como por ejemplo el fosfato de calcio dibásico, función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo. Por tanto, el término "excipiente" se define como aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para ayudar a su administración, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas de la composición farmacéutica y su biodisponibilidad. El excipiente "farmacéuticamente aceptable" debe permitir la actividad de los compuestos de la composición farmacéutica, es decir, que sea compatible con dichos componentes. Ejemplos de excipientes son aglutinantes, rellenos, desintegradores, lubricantes, recubridores, endulzantes, saborizantes y colorizantes. Ejemplos más concretos no limitantes de excipientes aceptables son almidones, azúcares, xilitol, sorbitol, fosfato de calcio, grasas esteroides, talco, sílice o glicerina entre otros.

30

35

40

45

Además la composición de la invención también puede comprender diversos antioxidantes, como vitamina E, vitamina A y vitamina C, que principalmente proporcionarían un efecto estabilizante químico de la composición.

Estos liposomas se pueden preparar por el procedimiento siguiente:

50

- a) preparar una disolución acuosa que comprende NaCl y la sal biliar,
- b) preparar una disolución alcohólica que comprende el lípido,
- c) homogeneizar conjuntamente ambas disoluciones,
- d) opcionalmente diluir con agua hasta que el preparado tenga la concentración deseada de componentes,
- e) opcionalmente una etapa de filtrado, preferiblemente esterilfiltrado, es decir, un filtrado con esterilización simultánea.

55

60

Cualquiera de estas etapas puede comprender la inclusión de uno o más aditivos como tampones, tensoactivos, agentes espesantes, conservantes, saborizantes o cualquiera de sus mezclas.

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, el principio activo se selecciona de la lista que comprende antiparkinsonianos, medicamentos para enfermedades neurodegenerativas o

neurológicas, quimioterápicos, antibióticos, antifúngicos, analgésicos, anestésicos, antiparasitarios, antipsicóticos, hormonas, complejos vitamínicos y cualquiera de sus mezclas, también para cualquier principio activo que por causas fisiológicas o patológicas, por ejemplo trombosis o infarto, su penetración y difusión en los tejidos esté disminuida o dificultada, preferiblemente el principio activo es un antiparkinsoniano, más preferiblemente levodopa.

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto el uso de las composiciones de la invención como adyuvantes de diversos principios activos. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

FIG. 1. Comparación de la acción de la nifedipina. AI (%): Acción antiinflamatoria en %; t/h: tiempo en horas; 1: Grupo 1 de ejemplo 1, 10mg/kg Nifedipina; 2: Grupo 2 de ejemplo 1, 10 mg/kg liposomas y tras 30 minutos 10 mg/kg nifedipina; 3: Grupo 3 de ejemplo 1, 10 mg/kg nifedipina liposomada previamente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Obtención de una composición de liposomas

Se disolvieron 40 g de lecitina de soja en 40 ml de etanol del 96%. Se disolvieron 5,60 g de colato sódico en 320 ml de agua a la que previamente se le había diluido NaCl en una proporción de 9 g de NaCl por litro de agua, es decir, 0,9% NaCl, o suero fisiológico.

Las disoluciones obtenidas se mezclan con un homogenizador y posteriormente se sometieron a esterilfiltrado o filtrado con esterilización simultánea, obteniéndose una dispersión fina y homogénea de partículas que se puede diluir o no a la concentración deseada de administración. El preparado puede ser esterilfiltrado en su forma concentrada o en diluida.

Esta preparación se realiza preferiblemente en atmósfera inerte para evitar la oxidación de los lípidos.

Ejemplo 2. Efecto de los liposomas vacíos de la invención en la administración de nifedipina por vía intraperitoneal

Nifedipina se obtuvo de Bayer SA y carragenato (CA) de Sigma. Los liposomas eran los descritos en el ejemplo 1.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley hembras (150 g - 160 g), sujetas a un ciclo de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad. La temperatura se controló a 22 ± 2 °C.

La administración de 0,05 ml (0,5 mg) de CA disuelto en 0,9% NaCl en el tejido de la planta de la pata posterior de las ratas resulta en una lesión inflamatoria. El edema se monitorizó por cambios de volumen en la pata mediante el uso de un pletismómetro.

Los animales se distribuyeron en cuatro grupos de 10, un grupo control al que se le suministró CA en la planta de la pata y un volumen equivalente de 0,9% NaCl, un segundo grupo al que se le suministró 0,05 ml de CA en la planta de la pata y 10 mg/kg Nifedipina por vía intraperitoneal de manera simultánea y un tercer grupo al que se le suministró por vía intraperitoneal 10 mg/kg de los liposomas del ejemplo 1 y a los 30 minutos se le suministraron 0,05 ml de CA en la planta de la pata y 10 mg/kg de nifedipina por vía intraperitoneal. Al cuarto grupo se le suministró 10 mg/kg nifedipina que previamente se había liposomado.

La inflamación se calculó como:

$$\text{Inflamación (\%)} = 100 \cdot (V_1 - V_0) / V_0$$

siendo V_0 el volumen antes de la inyección de CA y V_1 el volumen a diferentes tiempos.

En el grupo control, la respuesta inflamatoria máxima se obtuvo a las 3 h y se sostuvo durante 5 h. Los resultados se expresan en % de acción antiinflamatoria (AI%) respecto al control.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Nº	Producto	AI % 1 h	AI % 2 h	AI % 3 h	AI % 4 h	AI % 5 h
1	10mg/kg Nifedipina	63,80 ± 7,63	44,67 ± 7,89	31,55 ± 10,32	18,63 ± 10,83	22,97 ± 8,76
2	10 mg/kg liposomas y tras 30 minutos 10 mg/kg nifedipina	69,03 ± 10,88	60,44 ± 4,06	59,70 ± 5,76	47,36 ± 6,04	47,21 ± 5,60
3	10 mg/kg nifedipina liposomada previamente	82,25 ± 4,92	86,06 ± 4,76	78,31 ± 6,97	40,97 ± 13,14	39,29 ± 9,2

Tabla 1. Efecto de los liposomas vacíos con nifedipina.

5 Estos resultados muestran que, aunque a tiempos bajos la nifedipina liposomada previamente (nº 3) es más efectiva que la nifedipina que se administra por separado a los liposomas (nº 2), en el ejemplo nº 2 el efecto antiinflamatorio se mantiene en el tiempo, lo que muestra que la sustancia primero se autoencapsula y vehiculiza, y posteriormente se libera de manera más controlada y estable que en condiciones normales (sin liposomas). Estos resultados también se muestran en la fig. 1.

10 **Ejemplo 3. Efecto de los liposomas vacíos de la invención en la administración de levodopa por vía oral**

15 La actividad de la l-dopa (levodopa) se ve alterada o disminuida por la dificultad de paso de la barrera hematoencefálica. Son conocidas las propiedades de los liposomas encapsulados con sustancias activas para superar barreras como la barrera hematoencefálica, gástrica, hepática, etc.

20 En este ejemplo, sin embargo, se probó la capacidad de los liposomas vacíos para actuar como adyuvante de l-dopa y mejorar su paso de la barrera hematoencefálica.

25 El ejemplo se llevó a cabo sobre 10 pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson, con más de 5 años de evolución en cada caso y refractarios a la terapéutica convencional con levodopa. Es decir, todos ellos eran pacientes a los que la terapia convencional con levodopa apenas les mejoraba los síntomas propios de la enfermedad, especialmente los temblores, la rigidez/deambulación y el habla. Todos ellos estaban tomando dosis masivas de dicho principio activo, "dosis superiores a tres veces la recomendada".

30 A todos ellos, se les suministró 1 ml de suspensión liposomal por cada 5 kg de peso corporal al día, de manera previa (aproximadamente 30 minutos antes) a la administración de la levodopa en su forma habitual.

35 Las pruebas, que ya superan el año de evolución en 6 de los enfermos, han tenido un resultado significativamente muy positivo en todos, en los que se ha podido apreciar una casi inmediata mejora de los síntomas, especialmente visible en los temblores, rigidez/deambulación y el habla, así como una mejor y menor evolución de la patología en general, sin haber tenido ningún efecto indeseable o tóxico. Las mejoras en los síntomas de los pacientes aparecen y son fácilmente apreciables a las "horas" de la primera toma de los liposomas.

40 Según estos resultados, la preparación ha sido efectiva en el transporte de la levodopa a través de la barrera hematoencefálica, siendo ésta la causa principal de la mejora de la sintomatología y el estado general de los enfermos. Es importante recalcar que en todos los casos los facultativos pudieron disminuir la dosis de medicamento a los enfermos. A todos ellos se les ha podido reducir la dosis de levodopa a las habitualmente administradas, pasando de tres a un comprimido cada 8 horas.

REIVINDICACIONES

5 1.- Uso de una composición como adyuvante de principios activos, donde dicha composición comprende liposomas en fase acuosa y donde dicha composición se combina de manera independiente con al menos un principio activo.

2.- Uso según la reivindicación anterior donde la combinación con el principio activo tiene lugar *in vivo*.

10 3.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición se presenta en una forma apropiada para la administración oral, rectal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o tópica.

15 4.- Uso según la reivindicación anterior, donde la composición se presenta en una forma apropiada para la administración oral.

5.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la sustancia activa se presenta en una forma apropiada para la administración oral, rectal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o tópica.

20 6.- Uso según la reivindicación anterior, donde la sustancia activa se presenta en una forma apropiada para la administración oral.

25 7.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los liposomas tienen un diámetro medio entre 1 nm y 500 nm.

8.- Uso según la reivindicación anterior, donde los liposomas tienen un diámetro medio entre 50 nm y 150 nm.

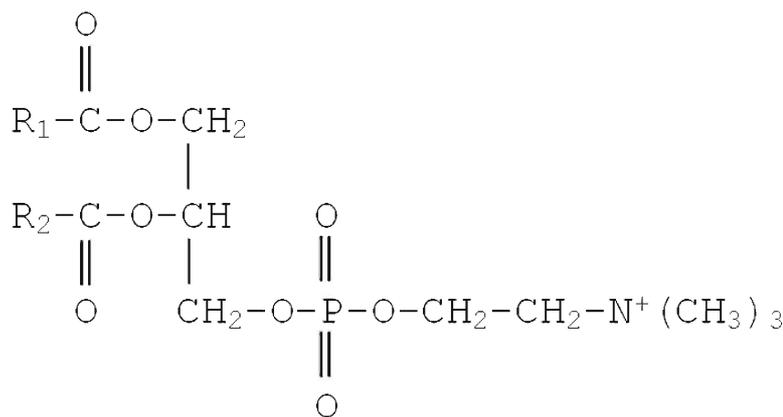
30 9.- Uso según la reivindicación anterior, donde los liposomas tienen un diámetro medio entre 75 nm y 125nm.

10.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los liposomas comprenden fosfolípidos.

35 11.- Uso según la reivindicación anterior, donde la concentración de fosfolípidos es de 20 g a 200 g por litro de composición.

12.- Uso según la reivindicación anterior, donde la concentración de fosfolípidos es de 75 g a 125 g por litro de composición.

40 13.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde los fosfolípidos tienen la fórmula:



45 donde R₁ y R₂ pueden ser igual o diferentes entre sí, son grupos alquilo o alquenoilo de C₁₂-C₂₂, que comprenden entre 0 y 8 enlaces dobles cis.

14.- Uso según la reivindicación anterior, donde R₁ y R₂ comprenden entre 0 y 6 enlaces dobles cis.

ES 2 442 450 A2

- 15.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14 donde R_1 y R_2 se seleccionan de la lista que comprende ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.
- 5 16.- Uso según la reivindicación anterior donde R_1 y R_2 se seleccionan de la lista que comprende ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido esteárico.
- 17.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, donde el fosfolípido se selecciona de la lista que comprende lecitina de soja, lecitina de huevo y cualquiera de sus mezclas.
- 10 18.- Uso según la reivindicación anterior, donde el fosfolípido es lecitina de soja.
- 19.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los liposomas además comprenden una sal biliar.
- 15 20.- Uso según la reivindicación anterior, donde la sal biliar se selecciona del grupo que comprende colato sódico, desoxicolato sódico, glicocolato sódico, taurocolato sódico, taurodesoxicolato sódico, ursocolato sódico y quenoxicolato sódico.
- 20 21.- Uso según la reivindicación anterior, donde la sal biliar es colato sódico.
- 22.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 20 o 21, donde la proporción molar de fosfolípidos/sal biliar está entre 1,5 y 10.
- 25 23.- Uso según la reivindicación anterior, donde la proporción molar de fosfolípidos/sal biliar está entre 2,5 y 5.
- 24.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición además comprende un alcohol seleccionado de la lista que comprende etanol, propanol, isopropanol y cualquiera de sus mezclas.
- 30 25.- Uso según la reivindicación anterior, donde el alcohol es etanol.
- 26.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 24 o 25, donde la proporción de alcohol/lípido en volumen/peso está entre 0,25 y 3.
- 35 27.- Uso según la reivindicación anterior, donde la proporción de alcohol/lípido en volumen/peso está entre 0,5 y 1,5.
- 40 28.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la fase acuosa comprende una sal seleccionada de la lista que comprende cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, yoduro sódico y cualquiera de sus mezclas.
- 29.- Uso según la reivindicación anterior, donde la sal es cloruro sódico.
- 45 30.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 28 o 29 donde la concentración de la sal es inferior a 9 gramos por litro de la composición final.
- 31.- Uso según la reivindicación anterior, donde la concentración de la sal está entre 0 y 0,9 gramos por litro.
- 50 32.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición además comprende suero glucosado.
- 55 33.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición de liposomas además comprende tampones, tensoactivos, agentes espesantes, conservantes, saborizantes o cualquiera de sus mezclas.
- 60 34.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el principio activo se selecciona de la lista que comprende antiparkinsonianos, medicamentos para enfermedades neurodegenerativas o neurológicas, quimioterápicos, antibióticos, antifúngicos, antiparasitarios, antivirásicos, analgésicos, anestésicos, antiinflamatorios, antipsicóticos, hormonas, diuréticos, cardiotónicos, antihipertensivos, antianémicos, hipoglucemiantes orales, medicamentos anticolesterol, antioxidantes, hepatoprotectores,

mucolíticos, complejos vitamínicos, péptidos diversos, expansores del plasma, y cualquiera de sus mezclas.

5

35.- Uso según la reivindicación anterior donde el principio activo es un antiparkinsoniano.

36.- Uso según la reivindicación anterior, donde el principio activo es levodopa.

FIG.1.

