(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 531 173**

(51) Int. CI.:

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2007 E 07855481 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2120871**

(54) Título: **Vehículos de administración de microemulsiones de lecitina a base de enlazadores**

(30) Prioridad:

12.12.2006 US 609460

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2015

(73) Titular/es:

ACOSTA-ZARA, EDGAR, JOEL (50.0%)
136 VANDERHOOF AVENUE SUITE 302
TORONTO, ON M4G 4J8, CA y
YUAN, SHUHONG (50.0%)

(72) Inventor/es:

ACOSTA-ZARA, EDGAR, JOEL y
YUAN, SHUHONG

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

Vehículos de administración de microemulsiones de lecitina a base de enlazadores

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a sistemas de microemulsión diseñados para aplicaciones de administración de fármacos de liberación controlada.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las microemulsiones tienen muchas ventajas, entre las que se incluyen que: (1) tienen una alta capacidad de solubilización de fármacos tanto hidrosolubles como liposolubles; (2) son termodinámicamente estables; (3) son transparentes; y (4) se forman espontáneamente, sin la adición de energía externa. Una revisión de 1998 sobre el estado de la técnica de la administración de fármacos en microemulsión indica que las principales ventajas de las microemulsiones frente a otros sistemas se debe a su capacidad para aumentar la solubilidad de los fármacos poco solubles (en agua) en el vehículo y aumentar la superficie interfacial para la transferencia de masa (debido al pequeño tamaño de partícula), produciendo un aumento de la permeabilidad del fármaco a través de los tejidos epiteliales (Malmstem, “Handbook of Microemulsion Science and Technology”. Kumar, P. Ed. Marcell Dekker, Inc.: Nueva York, 1999). En la misma revisión, se indica que mientras que los tensioactivos no iónicos reducen significativamente la toxicidad asociada con las microemulsiones, las microemulsiones completamente no tóxicas y biocompatibles solo serían posibles si las microemulsiones se pudieran formular con tensioactivos naturales (por ejemplo, lecitina) y evitando el uso de alcoholes de cadena corta y mediana.

En una revisión más reciente (Prausnitz, M. R.; Mitragotri, S. y Langer, R. *Nat Rev Drug Discovery*, 2004, 3(2):115-24), se han comparado diferentes métodos de administración de fármacos, incluyendo los sistemas tensioactivos. Los autores indican que, por lo general, los vehículos a base de tensioactivos aumentan la permeabilidad del fármaco mediante la solubilización de los lípidos y la desnaturalización de la queratina de la capa córnea, conduciendo a un aumento de los efectos secundarios tóxicos, tales como el eritema y eczema cutáneo. Los autores indican que los nuevos avances en las formulaciones a base de tensioactivos y otras formulaciones de potenciadores químicos solo serían posibles a través de una mejor comprensión de las interacciones entre el fármaco, el vehículo y la piel.

La patente de EE.UU. Nº 5.654.337, concedida a Roentsch *et al*., describe una formulación usada para la administración de agentes farmacéuticamente activos a través de la piel. Consiste en un disolvente orgánico biocompatible (miristato de isopropilo), un lípido polar (lecitina), un tensioactivo, agua y urea. Esta elaboración genera un producto "de gel de velocidad" que es similar a los organogeles (gel a base de microemulsión), pero difiere de las microemulsiones en que el gel de velocidad es meta-estable (debido a la alta viscosidad) y las microemulsiones son termodinámicamente estables y se pueden formular con viscosidades bajas, haciendo que las microemulsiones sean adecuadas para una selección más amplia de aplicaciones.

En la patente de EE.UU. Nº 5.688.761, concedida a Owen *et al.*, se describe una microemulsión de aceite en agua. Dicha microemulsión es adecuada para la administración de fármacos de proteínas hidrosolubles. Mediante la adición de fluido acuoso, convierte fácilmente una emulsión de aceite en agua en una microemulsión de agua en aceite y libera el agente activo. Sin embargo, no es eficaz en la aplicación real debido a la necesidad de modificadores de tensioactivos para reducir el contenido de tensioactivo hasta la cantidad indicada en las reivindicaciones.

La patente de EE.UU. Nº 6.191.105, concedida a Ekwuribe *et al.*, describe una microemulsión de agua en aceite con un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de entre 3 y 7 para la administración oral o parenteral de la proteína insulina unida covalentemente a un polímero. En esta formulación en particular, los usos de polietilenglicoles o de propilenglicoles (que aumentan la viscosidad de la formulación y no se metabolizan fácilmente) son esenciales para formular el sistema de microemulsión.

En la patente de EE.UU. Nº 6.602.511, concedida a von Corswant, se describe una microemulsión de aceite en agua o bicontinua que es adecuada para la administración parenteral, oral y transdérmica de fármacos lipófilos. Este sistema consiste en un tensioactivo hidrófilo, un tensioactivo hidrófobo (lecitina), un modificador de películas de tensioactivos y uno o más componentes para ajustar la polaridad de la microemulsión. Se dice que dicho sistema proporciona un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las formulaciones descritas en dicha patente contienen del 3 al 13 % de etanol, lo que puede producir irritación de los tejidos y sensibilización tras dosis repetidas. Al igual que la patente 6.191.105, esta patente también requiere el uso de polímeros hidrófilos tales como polietilenglicol.

Por último, la patente de EE.UU. Nº 6.638.537, concedida a Dennis *et al*., describe una microemulsión de aceite en agua para la administración intravenosa de fármacos liposolubles. Dicha microemulsión consiste en un tensioactivo de cadena polimérica larga y un tensioactivo de ácido graso corto (C_8-C_{12}) como cotensioactivo. Se devela

brevemente la velocidad de liberación de un fármaco desde las micelas de microemulsión comparándolas con el preparado farmacológico disponible en el mercado. La microemulsión no contiene ningún alcohol y, sin embargo, produce resultados satisfactorios. No obstante, un problema de la formulación es que se requiere al menos el 25 % p/v de tensioactivo para formar el sistema de microemulsión, lo que aumenta la viscosidad, los costes y los posibles efectos secundarios tóxicos.

Se ha encontrado que las mezclas de enlazadores lipófilos tales como el alcohol oleílico (moléculas anfífilas con HLB de 5 o inferior, y más de 9 átomos de carbono en el grupo alquilo), enlazadores hidrófilos tales como glucósido de hexilo (moléculas anfífilas con de 6 a 9 átomos de carbono en el grupo alquilo) y lecitina producen microemulsiones con una amplia selección de aceites y sin la necesidad de alcoholes de cadena corta o mediana (Acosta, E.; Nguyen, T.; Witthayapanyanon, A.; Harwell, J. H. y Sabatini, D. A. “Linker-based bio-compatible microemulsions”, *Enviro. Sci. Technol.* 2005, 39: 1275-1282).

Se desconoce el uso de microemulsiones de enlazadores en los sistemas de administración de fármacos y sus efectos citotóxicos. Por lo tanto, lo que se necesita son formulaciones de lecitina a base de enlazadores para los sistemas de administración de fármacos que aumenten la captación de los fármacos mediante el aumento de la absorción de los fármacos en el tejido epitelial con efectos secundarios citotóxicos mínimos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a la formulación de microemulsiones biocompatibles como vehículos de administración de liberación controlada para principios activos poco solubles en administración tópica, transdérmica, oral, transnasal e intravenosa. La formulación es una combinación de: (1) lecitina (extraída de soja u otra fuente); (2) un compuesto anfífilo lipófilo con 9 átomos de carbono o más en su grupo de cola, y un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de 5 o inferior; (3) un anfífilo hidrófilo con un grupo de cabeza y grupo de cola aniónico, no iónico, catiónico o zwitteriónico que contiene de 6 a 9 átomos de carbono; (4) un aceite portador o disolvente (ésteres de alquilo de ácidos grasos o terpenos) que quizás se requiera para diluir el principio activo; y (5) agua. Esta combinación en proporciones específicas produce microemulsiones termodinámicamente estables capaces de aumentar la solubilidad (en soluciones isotónicas) de fármacos hidrófobos (por ejemplo, lidocaína o acetato de α-tocoferol) en más de 20 veces. Dicho aumento de la solubilidad produce un aumento de la absorción y la penetración de los principios activos a través del tejido epitelial (de seres humanos y animales), y la cutícula cérea de las hojas sin provocar los efectos secundarios citotóxicos significativos que normalmente se observan en otros vehículos a base de tensioactivos.

La mayoría de las formulaciones descritas usando lecitina como tensioactivo requerían grandes concentraciones (5 % p/p o más) de alcoholes C_2-C_6 o polietilenglicol como codisolventes. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las altas concentraciones de estos codisolventes provocan reacciones alérgicas. Las formulaciones desveladas en el presente documento no requieren el uso de dichos codisolventes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

A continuación, en el presente documento se proporciona una descripción detallada de las realizaciones preferidas, únicamente a modo de ejemplo y con referencia a las siguientes figuras, en las que:

la FIG. 1 ilustra la citotoxicidad *in vitro* de varios vehículos de administración de lidocaína a través de piel humana MATTEK™;

la FIG. 2 ilustra la penetración acumulativa de la lidocaína; y

la FIG. 3 ilustra la fracción de lidocaína liberada.

En las figuras, se ilustra una realización de la invención a modo de ejemplo. Se ha de entender expresamente que la descripción y las figuras son solo con fines ilustrativos y como ayuda a la comprensión, y no pretenden definir los límites de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a microemulsiones a base de lecitina formuladas con moléculas enlazadoras hidrófilas y lipófilas como vehículos de administración de principios activos poco solubles (en agua) a través de las vías tópica, transdérmica, oral, transnasal e intravenosa. Se ha encontrado que una combinación de lecitina extraída de soja desgrasada con un enlazador lipófilo (anfífilos que contienen 9 o más átomos de carbono y un HLB de 5 o inferior), tales como el monooleato de sorbitán, y un enlazador hidrófilo (anfífilos que contienen de 6 a 9 átomos de carbono) tales como ácido octanoico parcialmente saponificado, puede producir microemulsiones de aceite en agua (tipo I), de agua en aceite (Tipo II) y bicontinuas (Tipo III, IV) capaces de solubilizar principios activos poco solubles (en agua) y administrarlos al y/o a través del tejido epitelial con efectos secundarios citotóxicos mínimos. Dichas microemulsiones se producen en entornos isotónicos que contienen cloruro de sodio, sin la necesidad de alcoholes

de cadena corta (C_1 a C_3) y/o mediana (C_4 a C_8), ni aditivos poliméricos, y pueden contener un aceite portador farmacéuticamente aceptable o disolvente, tal como ésteres de ácidos grasos o aceites esenciales.

El aumento del flujo transdérmico/de la absorción tópica de los principios activos poco solubles (en agua) con vehículos de microemulsiones a base de enlazadores es el producto de (1) un aumento de la solubilidad de los principios activos; (2) un aumento de la permeabilidad de la piel; y (3) un aumento inesperado de la absorción de los fármacos en la piel. Además, se ha encontrado que dichas formulaciones de enlazadores pueden aumentar la absorción de los fármacos poco solubles en la piel, en muchos casos, en un 100 % o más en comparación con otros vehículos (agua, miristato de isopropilo y microemulsiones de lecitina formuladas con alcoholes de cadena mediana) y sin causar efectos citotóxicos significativos. Además, también se ha encontrado que, al contrario de las microemulsiones de lecitina convencionales, las microemulsiones de enlazadores de agua en aceite (tipo II) son los mejores vehículos para los fármacos poco solubles (en agua), debido a la absorción de los fármacos y al flujo transdérmico mayores, y a la menor toxicidad en comparación con las microemulsiones de aceite en agua (Tipo I) y bicontinuas (Tipo III o IV). Una característica distintiva de estas formulaciones de aceite en agua (tipo II) es que se pueden formular con tan poco como un 2 % p/p de lecitina y mantener el mismo nivel de absorción de la piel y de administración transdérmica que las formulaciones que contienen un 8 % p/p de lecitina.

Cuando se usaron las microemulsiones de lecitina a base de enlazadores de Tipo II en aplicaciones tópicas de lidocaína (usadas como ejemplo de fármaco), produjeron un perfil de liberación prolongada durante un período de 12 horas, similar a los obtenidos con formulaciones de parche transdérmico.

La formulación en microemulsión de lecitina a base de enlazadores requiere el uso de lecitina como emulsionante principal, en el intervalo de concentración del 0,1 % p/p al 8 % p/p. El término lecitina (incluyendo lisolecitina) se refiere en general a compuestos o mezclas de fosfatidilcolinas y otros lípidos, que contienen al menos el 90 % p/p de mono- o di-alquilfosfatidilcolinas, y que se pueden obtener de fuentes animales (por ejemplo, huevos), vegetales (por ejemplo, soja) u mediante síntesis química.

El enlazador lipófilo ayuda a llevar las moléculas de fosfatidilcolina a la fase de aceite, y se usa a concentraciones del 0,1 al 24 % p/p. Los enlazadores lipófilos se refieren en general a moléculas anfífilas con 9 o más átomos de carbono en la cadena de alquilo, y HLB de 5 o inferior. Los ejemplos de enlazadores lipófilos incluyen alcoholes tales como alcohol dodecílico, alcohol oleílico, colesterol; ácidos grasos tales como ácido láurico, ácido palmítico, ácido oleico, ácidos grasos omega 6, ácidos grasos omega 3; ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihídricos (sorbitol, maltitol, xilitol, isomalt, lactitol, eritritol, pentaeritritol, glicerol), tales como monooleato de sorbitán, monooleato de glicerol y otros.

Los enlazadores hidrófilos son compuestos anfífilos que contienen de 6 a 9 átomos de carbono en su grupo alquilo, se usan a concentraciones del 0,1 al 24 % p/p y, como su propio nombre indica, son altamente hidrófilos. El grupo hidrófilo en dichos enlazadores puede ser aniónico (sulfatos, sulfonatos, fosfatos, fosfonatos, carboxilatos, sulfosuccinatos) tal como octanoatos, sulfonatos de octilo, sulfosuccinatos de dibutilo; no iónico (ácidos carboxílicos, α-hidroxiácidos, ésteres de alcoholes polihídricos, o glucósidos, alcoholes etoxilados secundarios, pirrolidonas) tales como ácido octanoico, ácido 2-hidroxioctanoico, poliglucósidos de hexilo y octilo, pirrolidona de octilo; catiónico (aminas, sales de amonio cuaternario, óxidos de aminas), tales como octilamina; o zwitteriónico (ácidos alquilaminopropiónicos, betaínas, sulfobetaínas, fosfatidilcolinas), tales como sulfobetaína de octilo, fosfatidilcolina de dibutirilo, y otros.

El aceite portador (disolvente) se puede necesitar para formular estas microemulsiones a una concentración que varía del 0 al 95 % p/p. Los disolventes (aceites portadores) preferidos incluyen ésteres de alquilo de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, caprato de etilo, oleato de metilo; terpenos tales como limoneno, pineno; y mezclas de mono- di - y tri-glicéridos. El aceite portador se usa para disolver los principios activos hidrófobos en la formulación.

Otros ingredientes necesarios incluyen agua (0-90 % p/p) y electrolitos tales como cloruro de sodio y mezclas de cloruro de calcio y de sodio para producir formulaciones isotónicas.

Por lo general, los fármacos poco solubles (en agua) adecuados para la administración con estas formulaciones tienen una solubilidad acuosa inferior al 1 % p/p en soluciones isotónicas a temperatura ambiente, y son solubles en los disolventes orgánicos (vehículos) descritos anteriormente. La lista de fármacos adecuados incluyen: perileno, naftaceno, criseno, 3-metilcolantreno, 3,4-benzopireno, hexaclorobenceno, benzantraceno, etomidato, trifenileno, antraceno, fenbuconazol, pireno, lovastatina, tioridazina, clofazimina, danazol, ácido fólico, fenbufeno, equilina, equilenina, clorpirifós, fludioxonil, dantrón, fenantreno, diclofenaco, fenpiclonil, sulindaco, estriol, α-tocoferol, acetato de α-tocoferol, fluoreno, estradiol, indoprofeno, indometacina, estanolona, fenoxicarb, terfenadina, dihidroequilenina, noretisterona, ácido flufenámico, G-BHC (lindano), acenafteno, ácido iopanoico, glafenina, 17 α-etinilestradiol, diflunisal, 5-etil-5-nonilbarbiturato, amitriptilina, 1,3,5-triclorobenceno, haloperidol, progesterona, iprodiona, dihidroequilina, proclorperazina, difenilo, benperidol, prometazina, fenitoína, 5,5-difenilbarbiturato, espironolactona, naproxeno, perhenazina, simvastatina, triazolam, 1,4-dibromobenceno, testosterona, prasterona, metiltestosterona, estrona, oxazepam, triamtereno, 5-etil-5-octilbarbiturato, fenclorfós, tenoxicam, fenclofenaco, pentazocina,

indapamida, meticlotiazida, betametasona, ácido mefenámico, 1,2,3-triclorobenceno, diurón, diazepam, flurbiprofeno, talidomida, triamcinolona, naftaleno, lorazepam, dexametasona, guanina, bumetanida, 5-*t*-butil-5-(3-metilbut-2-enil)barbitúrico, sulfadiazina, linurón, atrazina, melfalán, nitrofurantoína, isoproturón, fluometurón, clortalidona, desoxicorticosterona, azatioprina, fludrocortisona, ibuprofeno, ácido úrico, isoguanina, zileutón, ácido nalidíxico, estricnina, carbamazepina, cortisona, griseofulvina, corticosterona, 5-etil-5-heptilbarbiturato, prednisolona, metoclopramida, ciclohexano-espirobarbiturato, ketoprofeno, morfina, butamben, alclofenaco, butilparabeno, hidrocortisona, dapsona, ciclopentano-espirobarbiturato, norfloxacina, hexethal, hidroflumetiazida, kelina, heptabarbital, disulfiram, cicloheptano-espirobarbiturato, oxamniquina, brinzolamida, clortetraciclina, metacualona, fenolftaleína, praziquantel, sulpirida, trimetoprim, clorzoxazona, diclorprop, quinidina, sulfatiazol, heroína, quinina, ácido diatrizoico, reposal, 5,5-di-i-propilbarbiturato, epinefrina, tibamato 6-hidroxipteridina, pteridina-7-tiol, sulfametoxazol, hidroclorotiazida, tebaína, pteridin-4-tiol, fenilbutazona, primidona, pteridin-2-tiol, diosgenina, cefazolina, etil-4-aminobenzoato (benzocaína), 5-metil-5-(3-metilbut-2-enil)barbitúrico, 5-i-propil-5-(3-metilbut-2-enil)barbitúrico, mitomicina C, propilparabeno, teobromina, lomefloxacina, 5,5-dipropilbarbiturato, carbofurano, acetazolamida, xantina, amobarbital, prostaglandina, isocarboxazida, vinbarbital, alopurinol, adenina, pentobarbital, heptobarbital, fenacetina, fenobarbital, pteridin-4-metil-tiol, ciclobutano-espirobarbiturato, 5-alil-5-fenilbarbiturato, etilparabeno, 6-aminopteridina, 5-etil-5-pentilbarbiturato, glutetimida, secbutabarbital, secobarbital, yodamida, 4-aminopteridina, 7-aminopteridina, 2-aminopteridina, hipoxantina, ciclobarbital, sulfametazina, busulfán, cocaína, ácido 5-aminosalicílico, 5-etil-5-(3-metilbut-2-enil)barbiturato, propiltiouracilo, clordiazepóxido, Idobutal, 2-naftol, tianfenicol, probarbital, 7-hidroxipteridina, atropina, butalbital, cloranfenicol, tetroxoprima, alcanfor, ceftazidima, propoxur, talbutal, minoxidil, ácido *p*-aminosalicílico, ácido 2-hidroxipteridina, hiosciamina, ciproheptadina, cicloetano-espirobarbiturato, salicilamida, L-DOPA, meprobamato, 7-butilteofilina, ácido salicílico, alobarbital, lidocaína, pteridin-2-metil-tiol, 7-butil-8-metilteofilina, 5,5-dimetilbarbiturato, aspirina, adenosina, sacarina, azintamida, aprobarbital, metil-*p*-hidroxibenzoato, disopiramida, tropicamida, baclofén, butobarbitona (Butethal) , ciclopropano-espirobarbiturato, aztreonam, 1-butilteobromina, 5-etil-5-alilbarbiturato, cimetidina, 7-isobutil-8-metilteopfilina, ácido benzoico, pteridin-7-metil-tiol, peróxido de benzoílo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), retinol (vitamina A), carotenoides (licopeno, luteína, carotenos, eugenol).

Debido a que las microemulsiones son sistemas en equilibrio termodinámico, los grados de libertad de la formulación están establecidos por la regla de las fases. A una temperatura y presión dadas, estas formulaciones tienen una serie de ingredientes - 2 grados de libertad. Para obtener la formulación deseada, es necesario fijar la concentración de lecitina, la concentración de uno de los enlazadores (normalmente, el lipófilo), la concentración de electrolitos, la proporción en volumen de aceite/agua (normalmente, 1:1) y el volumen total. A continuación, se aumenta la concentración del enlazador restante (normalmente, el hidrófilo) de manera sistemática (en diferentes tubos de ensayo) para producir una exploración de las fases. Con el aumento de la concentración del enlazador hidrófilo, el sistema sufre la transición de fases del sistema de Tipo II (agua en aceite) al Tipo III o IV (bicontinuo) al Tipo I (aceite en agua). Por lo tanto, la concentración requerida de enlazador hidrófilo está determinada por el tipo de microemulsión (Tipo I, III-IV, II) adecuada para la aplicación de la administración en particular. El enlazador hidrófilo preferido es una mezcla de ácido octanoico y octanoato de sodio. Debido a que cada fase absorbe diferentes niveles de aceite y agua, la composición de la formulación final se obtiene mediante equilibrio de masas (de aceite o agua) tras la separación de las fases.

La concentración de lecitina se puede variar según las necesidades particulares del sistema de administración, y se selecciona normalmente entre el 0,1 % p/p y el 8 % p/p. Las concentraciones por debajo de este intervalo tienen mala solubilidad del fármaco y por encima de este intervalo tienden a formar fases de cristal líquido no deseadas. El nivel óptimo para las microemulsiones de Tipo II es de aproximadamente el 2 % p/p de lecitina y 6 % p/p de microemulsiones de Tipo I y de Tipo IV. La concentración de enlazador lipófilo también puede variar de acuerdo con las necesidades específicas del vehículo de la formulación. Para facilitar la formación de fases de microemulsión transparentes, la proporción en masa del enlazador lipófilo con respecto a la lecitina se mantiene entre 1:1 y 3:1. La proporción preferida es de 3:1, y los enlazadores lipófilos preferidos son monooleato de sorbitán, monooleato de glicerol y ácido oleico.

Aunque todos los tipos de microemulsiones producen un cierto nivel de mejora de la administración de fármacos en o a través del tejido epitelial, se prefieren las microemulsiones de agua en aceite (Tipo II) cercanas a la transición a microemulsiones bicontinuas (Tipo III, IV) y las microemulsiones bicontinuas (Tipo IV) debido a la absorción de fármaco y flujo transdérmico máximos con efectos secundarios citotóxicos mínimos. Para las aplicaciones seleccionadas, tales como la administración oral e intravenosa, los sistemas de microemulsión de aceite en agua (Tipo I) es la forma preferida de formulación.

Las formulaciones desveladas se pueden usar como vehículos de administración de fármacos en aplicaciones transdérmicas y tópicas, así como en las aplicaciones orales, transnasales e intravenosas. El campo de aplicación preferido es a través de aplicaciones transdérmicas y tópicas. La baja viscosidad de estas formulaciones (4 a 40 mPa.s) permite su uso en productos de aerosol, roll-on, espuma y gel cuando se añaden agentes modificadores de la viscosidad tales como goma de xantano o carboximetilcelulosa. El tamaño de los agregados (micelas hinchadas de aceite o micelas inversas hinchadas de agua) de estas formulaciones varía de 3 a 10 nm, lo que vuelve a estas formulaciones ópticamente transparentes, de alta superficie interfacial, y capaces de permear a través los epitelios intestinales y alveolares.

Además, las formulaciones desveladas se podrían usar como potenciadores de la penetración y agentes humectantes para la administración de productos agroquímicos a través de la cutícula cérea de las hojas de las plantas.

En general, las ventajas de las formulaciones en microemulsión frente a los vehículos disolventes convencionales tales como el polietilenglicol son un aumento significativo de la solubilización del aceite debido a la presencia de un codisolvente de aceite, y la presencia de moléculas tensioactivas que actúan como agentes potenciadores de la penetración. La mayoría de los tensioactivos y cotensioactivos de alcoholes de cadena corta y mediana aumentan la permeabilidad de la piel mediante la solubilización de algunos de los componentes de lípidos del estrato córneo. Este proceso de solubilización de lípidos permite a diversos componentes, incluyendo el propio tensioactivo, permear a través de la piel. Debido a que los tensioactivos aniónicos y los alcoholes comunes desencadenan la respuesta de las citocinas, las formulaciones tradicionales tienden a producir irritación y sensibilización. El uso de un lípido natural como la lecitina, la falta de alcohol de cadena mediana y corta, y el uso de enlazadores derivados de aceite vegetal y aceite disolvente vuelve la formulación más suave para las células epiteliales. Como se muestra en el Ejemplo 6 y en la Figura 1, las microemulsiones de enlazadores de Tipos, I, II y IV tienen una viabilidad superior al 35 % después de 5,5 horas de exposición (superando los estándares europeos de suavidad - corrosividad de la piel). Esto es notable teniendo en cuenta que estas formulaciones contienen hasta un 30 % de contenido total de tensioactivo y hasta un 8 % de lidocaína. Para poner estos resultados en contexto, es necesario aclarar que la barra etiquetada como "agua" de la Figura 1 contiene una solución isotónica con un 0,4 % de lidocaína. En otras palabras, fue posible disolver 20 veces más lidocaína (que es citotóxica) en el sistema de microemulsión, sin comprometer la suavidad de la formulación.

Se ha encontrado un nuevo mecanismo sorprendente de absorción/administración de fármacos para estas microemulsiones de lecitina y enlazadores, mediante el cual la combinación de lecitina y enlazadores se absorbe en el tejido epitelial (sin "disolver" la estructura celular), llevando consigo altas concentraciones de principios activos. De hecho, las microemulsiones de lecitina muestran un aumento relativamente bajo de la permeabilidad de la piel (un aumento del doble) en comparación con los sistemas de administración a base de tensioactivos convencionales (un aumento de 10 veces o superior), pero estos sistemas de enlazadores aumentan el reparto por la piel de 3 a 4 veces en comparación con el aceite disolvente.

La combinación del aumento de la absorción de los principios activos en la piel y un aumento relativamente bajo de la permeabilidad de la piel (baja citotoxicidad), produce un efecto global de administración "oculta" que se puede usar como mecanismo de liberación controlada. Se ha confirmado que las formulaciones en microemulsión de lecitina y enlazadores que incorporan una dosis tópica liberarán lentamente el principio activo durante un período de 12 horas, de manera similar al perfil de administración de los productos de parche transdérmico. La ventaja de este método de administración oculta frente a los parches tradicionales son la capacidad de adaptar la dosis (superficie de la piel aplicada), un coste inferior, evitar el uso de adhesivos, la aplicación invisible (las formulaciones de lecitina y enlazadores son transparentes, y no producen residuo aceitoso) y la flexibilidad de aplicación (la formulación se puede usar en casi cualquier parte del cuerpo).

Los enlazadores se pueden combinar con la lecitina y un disolvente de aceite en diferentes proporciones para proporcionar un intervalo completo de composiciones que presentarán una hidrofobicidad y polaridad variables. En esencia, esto implica que las propiedades físicas del vehículo de administración de la microemulsión que se describe son “programables”. El aceite disolvente produce un ambiente adecuado para solubilizar fármacos no polares altamente hidrófobos/lipófilos; el enlazador lipófilo proporciona un entorno adecuado para solubilizar moléculas lipófilas polares; el tensioactivo de fosfolípido combina todos los entornos entre sí y facilita la solubilización de los fármacos tensioactivos. Además, el tensioactivo de fosfolípidos actúa como un bioadhesivo para mejorar la absorción en el tejido epitelial. Por último, los fármacos más hidrófilos encuentran un locus de solubilización adecuado alrededor de los enlazadores hidrófilos y las moléculas de agua. Esto da a las microemulsiones de enlazadores un amplio espectro de aplicación como vehículos de administración para principios activos.

Otro hallazgo sorprendente de estas microemulsiones de enlazadores es que se determinó que las microemulsiones de Tipo II eran los mejores sistemas para los fármacos poco solubles (en el agua) tales como la lidocaína. De acuerdo con informes anteriores sobre las microemulsiones convencionales (sin enlazadores), la lidocaína se administra mejor por vía transdérmica usando microemulsiones de Tipo I (aceite en agua). Para las formulaciones de lecitina y enlazadores, las microemulsiones de Tipo II (agua en aceite) muestran una capacidad superior de solubilización de los fármacos, una permeabilidad de la piel superior, una absorción superior de los fármacos y efectos citotóxicos más bajos que su homólogo de Tipo I.

Ejemplos

Ejemplo 1. Formulación de lidocaína y miristato de isopropilo

En estas formulaciones, se usó lecitina extraída de la soja como tensioactivo principal, a una concentración del 8 % p/p en la solución acuosa inicial. Se usaron octanoato de sodio y ácido octanoico como enlazadores hidrófilos. La concentración acuosa inicial de ácido octanoico fue del 6 % p/p. La concentración acuosa inicial de octanoato de

sodio se aumentó del 1 % p/p al 14 % p/p a intervalos del 1 % p/p en cada tubo de ensayo. El monooleato de sorbitán (Span 80) sirvió como enlazador lipófilo, y se usó a una concentración acuosa inicial del 24 % p/p. Estas formulaciones en microemulsión se formaron espontáneamente mediante la mezcla de cantidades apropiadas de los componentes con agitación suave a temperatura ambiente. Se agitaron con movimientos vorticiales todos los sistemas de microemulsión y se dejaron equilibrar a 37 ºC durante al menos dos semanas, para permitir el equilibrio de fases. También se generó una formulación convencional de microemulsión de Tipo II (P) con pentanol como cotensioactivo en lugar de enlazadores para comparar las formulaciones convencionales con las formulaciones a base de enlazadores.

Se realizaron estudios sobre el comportamiento de fase mediante la mezcla de 5 ml de solución acuosa (composición descrita anteriormente) y 5 ml de solución de lidocaína al 10 % p/p en miristato de isopropilo. Se realizaron exploraciones de octanoato de sodio mediante la variación de la concentración de octanoato de sodio, a temperatura constante, la concentración de electrolito acuoso (NaCl al 0,9 %) y la presión (101,325 kPa (1 atm)). Los volúmenes de fase se determinaron midiendo las alturas de cada fase en el tubo de ensayo. La lidocaína (como ejemplo de fármaco) se disolvió previamente en miristato de isopropilo (IPM) a una concentración del 10 % p/p.

Se midió la viscosidad de las microemulsiones cargadas con el fármaco usando un viscosímetro de caída de bola CV-2200 (Gilmont Instruments, Barrington, Illinois, EE.UU.) a temperatura ambiente.

Se determinó el tamaño medio de las gotitas de la microemulsión de aceite en agua y de agua en aceite a 25 ºC mediante un aparato de dispersión de luz láser dinámica BI-200SM (Brookhaven Instruments Corporation, Holtsville, Nueva York, EE.UU.). Las mediciones se realizaron a un ángulo permanente de 90 º.

Se cuantificó la concentración de lidocaína en cada fase mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC modelo Shimadzu, detector de matriz de diodos LC235C de PerkinElmer, muestreador automático SIL-10AP con un bucle de 20 μl, bomba 200 LC, software de integración de Clase D-7500) en una columna de fase inversa (Genesis, C 18, 4 μm, 150 x 4,6 mm). La fase móvil consistía en acetonitrilo - NaH_2PO_4 0,05 M (30:70, v/v) y la medición se realizó en condiciones isocráticas (1,0 ml/min) por detección a 230 nm. El tiempo de retención de la lidocaína en estas condiciones fue de entre 2,0 y 3,0 min. El área del pico se correlaciona linealmente con las concentraciones de lidocaína en el intervalo de 100-1.000 μg/ml.

La Tabla 1 resume la composición, el tipo de microemulsión, los volúmenes de fase, la viscosidad y el tamaño de gota de los agregados de la microemulsión (donde: (a) es lecitina; (b) es monooleato de sorbitán; (c) es ácido octanoico; (d) es octanoato de sodio; (e) es agua; (f) es lidocaína; (g) es miristato de isopropilo; y (V) es volumen de microemulsión. Las concentraciones se expresan en base al porcentaje en peso (p/p)).

Tabla 1. Composición y propiedades de las microemulsiones de lidocaína y miristato de isopropilo

Nº de serie	% (a)	% (b)	% (c)	% (d)	% (e)	% (f)	% (g)	Tipo	Viscosidad (mPa.s)	Tamaño (nm)	V (ml)
LO-31	6,8	20,5	5,1	0,9	1,8	5,8	64,9	II	11 ± 1	6 ± 1	5,9
LO-32	6,5	19,5	4,9	1,6	5,6	5,9	61,9	II	14 ± 1	7 ± 1	6,1
LO-33	6,2	18,7	4,7	2,3	9,0	6,0	59,1	II	14 ± 1	8 ± 1	6,4
LO-34	6,0	17,9	4,5	3,0	12,1	6,0	56,6	II	17 ± 1	8 ± 1	6,7
LO-35	5,6	16,8	4,2	3,5	16,7	6,1	53,2	II	21 ± 2	8 ± 1	7,1
LO-36	5,0	15,0	3,8	3,8	25,0	5,7	47,5	II	27 ± 3	9 ± 1	8,0
LO-37	4,0	12,0	3,0	3,5	39,5	5,4	38,0	II	30 ± 4	9 ± 1	10,0
LO-38	4,0	12,0	3,0	4,0	27,0	5,0	50,0	IV	22 ± 2	8 ± 1	10,0
LO-39	4,4	13,1	3,3	4,9	29,0	5,0	45,3	IV	27 ± 5	8 ± 1	9,1
LO-310	5,2	15,6	3,9	6,5	33,7	4,8	35,2	I	31 ± 3	10 ± 1	7,7
LO-311	5,4	16,2	4,0	7,4	34,3	4,5	32,7	I	37 ± 3	9 ± 1	7,4
LO-312	5,6	16,8	4,2	8,4	35,0	4,3	30,0	I	36 ± 4	8 ± 1	7,1
LO-313	5,8	17,5	4,4	9,5	35,7	4,3	27,1	I	35 ± 3	8 ± 1	6,9
LO-314	6,1	18,3	4,6	10,7	36,5	4,1	23,9	I	33 ± 2	8 ± 1	6,6

Ejemplo 2. Formulación de lidocaína y caprato de etilo

Se usó el mismo procedimiento de formulación del Ejemplo 1, a excepción del reemplazo del aceite portador, miristato de isopropilo, por caprato de etilo. La Tabla 2 resume la composición y las propiedades de estas formulaciones (donde: (a) es lecitina; (b) es monooleato de sorbitán; (c) es ácido octanoico; (d) es octanoato de sodio; (e) es agua; (f) es lidocaína; (g) es caprato de etilo; y (V) es volumen de microemulsión. Las concentraciones se expresan en base al porcentaje en peso (p/p)).

Tabla 2. Composición y propiedades de las microemulsiones de lidocaína y caprato de etilo

Nº de serie	% (a)	% (b)	% (c)	% (d)	% (e)	% (f)	% (g)	Tipo	Viscosidad (mPa.s)	V (ml)
LE-83	6,4	19,1	4,77	2,4	6,9	7,7	52,7	II		6,3
LE-84	6,2	18,7	4,67	3,1	8,2	7,6	51,6	II	7 ± 1	6,4
LE-85	5,8	17,5	4,38	3,6	13,2	7,1	48,3	II		6,9
LE-86	5,7	17,1	4,29	4,3	14,3	7,0	47,3	II		7,0
LE-87	5,3	15,8	3,96	4,6	20,1	6,5	43,7	II	16 ± 2	7,6
LE-88	4,0	12,0	3,00	4,0	39,0	5,0	33,0	IV		10,0
LE-89	4,0	12,0	3,00	4,5	38,5	5,0	33,0	IV	22 ± 4	10,0
LE-810	4,0	12,0	3,00	5,0	38,0	5,0	33,0	IV		10,0
LE-811	4,4	13,1	3,28	6,0	41,0	5,0	27,2	I	33 ± 5	9,1
LE-812	4,7	14,0	3,50	7,0	43,2	5,0	22,7	I		8,6
LE-813	4,8	14,5	3,62	7,8	44,1	4,9	20,3	I		8,3
LE-814	5,4	16,2	4,04	9,4	48,5	4,8	11,7	I	38 ± 4	7,4

Ejemplo 3. Lidocaína y miristato de isopropilo (IPM) usando monooleato de glicerol como enlazador lipófilo

Se usó el mismo procedimiento de formulación del Ejemplo 1, a excepción de que el enlazador lipófilo, el monooleato de sorbitán (Span 80), se reemplazó por monooleato de glicerol (donde: (a) es lecitina; (b) es monooleato de glicerol; (c) es ácido octanoico; (d) es octanoato de sodio; (e) es agua; (f) es lidocaína; (g) es miristato de isopropilo; y (V) es volumen de microemulsión. Las concentraciones se expresan en base al porcentaje en peso (p/p)).

Tabla 3. Composición y propiedades de la formulación de lidocaína-IPM + monooleato de glicerol

Nº de serie	% (a)	% (b)	% (c)	% (d)	% (e)	% (f)	% (g)	Tipo	V (ml)
GM-1	5,8	17,4	4,35	0,7	16,7	7,1	48,0	II	6,9
GM-2	6,3	19,0	4,76	1,6	7,9	7,7	52,6	II	6,3
GM-3	5,9	17,6	4,41	2,2	14,0	7,2	48,7	II	6,8
GM-4	5,5	16,4	4,11	2,7	19,2	6,7	45,4	II	7,3
GM-5	5,1	15,2	3,80	3,2	24,7	6,2	41,9	II	7,9
GM-6	4,7	14,1	3,53	3,5	29,4	5,8	38,9	II	8,5
GM-7	4,0	12,0	3,00	3,5	39,5	5,0	33,0	IV	10,0
GM-8	4,0	12,0	3,00	4,0	39,0	5,0	33,0	IV	10,0
GM-9	4,7	14,0	3,49	5,2	44,8	5,0	22,9	I	8,6
GM-10	4,9	14,8	3,70	6,2	46,9	5,1	18,4	I	8,1
GM-11	5,2	15,6	3,90	7,1	48,7	5,0	14,5	I	7,7
GM-12	5,5	16,4	4,11	8,2	50,7	4,8	10,3	I	7,3
GM-13	5,7	17,1	4,29	9,3	52,1	4,6	6,8	I	7

Nº de serie	% (a)	% (b)	% (c)	% (d)	% (e)	% (f)	% (g)	Tipo	V (ml)
GM-14	6,0	17,9	4,48	10,4	53,7	4,0	3,5	I	6,7

Ejemplo 4. Formulación de acetato de α-tocoferol (una forma de vitamina E)-miristato de isopropilo (IPM)

Se usó el mismo procedimiento de formulación del Ejemplo 1, a excepción de que el principio activo (lidocaína) se reemplazó por un acetato de α-tocoferol altamente hidrófobo (donde: (a) es lecitina; (b) es monooleato de sorbitán; (c) es ácido octanoico; (d) es octanoato de sodio; (e) es agua; (f) es acetato de α-tocoferol; (g) es miristato de isopropilo; y (V) es volumen de microemulsión. Las concentraciones se expresan en base al porcentaje en peso (p/p)).

Tabla 4. Composición y propiedades de la formulación de acetato de tocoferol e IPM

Nº de serie	% (a)	% (b)	% (c)	% (d)	% (e)	% (f)	% (g)	Tipo	V (ml)
LO-56	5,7	17,2	4,31	4,3	13,8	7,2	47,4	II	7,0
LO-57	5,5	16,5	4,12	4,8	16,8	6,9	45,4	II	7,3
LO-58	5,2	15,5	3,87	5,2	21,3	6,5	42,6	II	7,8
LO-59	4,6	13,9	3,47	5,2	28,8	5,8	38,2	II	8,6
LO-510	4,0	12,0	3,00	5,0	38,0	5,0	33,0	IV	10,0
LO-511	4,0	12,0	3,00	5,5	37,5	5,0	33,0	IV	10,0
LO-512	5,5	16,5	4,14	8,3	51,0	3,1	11,4	I	7,3
LO-513	5,7	17,1	4,27	9,3	52,0	2,9	8,8	I	7,0
LO-514	5,9	17,6	4,39	10,2	52,7	2,7	6,6	I	6,8

Ejemplo 5. Estudios de penetración *in vitro* de la lidocaína de formulaciones de lecitina y enlazadores

Se midió la permeabilidad de la lidocaína *in vitro* a través de piel humana reconstruida EpiDerm EPI-200 y piel de oreja dorsal porcina usando formulaciones seleccionadas de los Ejemplos 1 a 3. Se colocó la muestra de piel en un dispositivo de penetración MatTek™ comercial (MPD). Se aplicó una formulación de ensayo (0,4 ml) en el compartimiento donante. Se llenó el compartimiento receptor con 5 ml de PBS (fosfato 0,01 M, NaCl 0,137 M, pH 7,4). En un punto temporal predeterminado, se retiró la solución receptora completamente del compartimiento receptor y se reemplazó inmediatamente por solución tampón recién preparada. Se mantuvieron las condiciones de sumidero en todo momento. A las 5,5 h, se dio por finalizado el experimento. Todos los experimentos de penetración se realizaron por triplicado a temperatura ambiente.

Además de las formulaciones seleccionadas de los Ejemplos 1-3, se evaluaron otras tres formulaciones con fines de referencia, incluyendo dichas formulaciones:

1) Solo agua: se cargó agua destilada con 4.000 mg/l de lidocaína (condiciones de saturación).

2) Solo IPM: miristato de isopropilo que contenía lidocaína al 10 % p/p.

3) Solo EC: caprato de etilo que contenía lidocaína al 10 % p/p.

4) Microemulsión de pentanol: lecitina al 5,7 % p/p, monooleato de sorbitán al 17,2 % p/p, pentanol al 11,5 % p/p, agua al 10,9 % p/p (que contenía NaCl al 0,9 % p/p), lidocaína al 7,2 % p/p, isopropanol al 47 % p/p.

Se cuantificó la lidocaína de las soluciones donantes por cromatografía líquida de alta presión (HPLC modelo Shimadzu, detector de matriz de diodos LC235C de PerkinElmer, muestreador automático SIL-10AP con un bucle de 20 μl, bomba 200 LC, software de integración de Clase D-7500) en una columna de fase inversa (Genesis, C 18, 4 μm, 150 x 4,6 mm). La fase móvil consistía en acetonitrilo - NaH_2PO_4 0,05 M (30:70, v/v) y la medición se realizó en condiciones isocráticas (1,0 ml/min) por detección a 230 nm. El tiempo de retención de la lidocaína en estas condiciones fue de entre 2,0 y 3,0 min. El área del pico se correlaciona linealmente con las concentraciones de lidocaína en el intervalo de 100-1.000 μg/ml.

Se ensayó la lidocaína de las soluciones receptoras mediante un espectrofotómetro UV (ULTRASPEC PLUS™, Amersham Pharmacia Biotech, EE.UU.). Se diluyeron las soluciones receptoras con metanol y se midió la

absorbancia a 230 nm. Se obtuvo una curva de calibración lineal para la lidocaína a 230 nm en un intervalo de 0-100 μg/ml con una linealidad de 0,999.

Se representó gráficamente la cantidad acumulada de lidocaína permeada a través de la piel en función del tiempo (h), y se calculó el flujo medio en estado estacionario (J, μg/h/cm^2) dividiendo la pendiente de la parte lineal de la curva entre la superficie de piel expuesta (0,256 cm^2). La Tabla 5 presenta un resumen del flujo de lidocaína obtenido para diferentes formulaciones a través de piel Mattek™ y piel de oreja porcina.

Para medir la concentración de lidocaína de la piel de oreja porcina, se retiró el tejido del dispositivo de penetración MatTek™, se enjuagó con solución de PBS y se transfirió a un pañuelo de papel no desprendedor de pelusas para eliminar cualquier exceso de líquido. Se sumergió el tejido en 2 ml de metanol durante un período de 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se midió la concentración de lidocaína usando el método de HPLC descrito anteriormente. Si se divide la masa de lidocaína extraída entre el volumen del tejido (espesor del tejido x superficie de sección transversal), se obtiene la concentración de lidocaína equivalente de la piel. La permeabilidad de la piel se calcula dividiendo el flujo transdérmico entre la concentración de lidocaína de la piel.

Tabla 5. Flujo transdérmico, concentración en la piel y permeabilidad cutánea de la lidocaína de formulaciones seleccionadas

Formulación	Tipo de microemulsión	Contenido de lidocaína, % p/p	Flujo de MatTek™ μg/h-cm^2	Flujo de piel de oreja porcina μg/h-cm^2	Lidocaína en piel de oreja porcina μg/ml	Permeabilidad de la piel porcina μm/h
Agua	N/A	0,4	320 ± 20	110 ± 10	6800 ± 400	160 ± 20
Pentanol	II	7,0	160 ± 10	130 ± 20	5800 ± 200	220 ± 20
IPM	N/A	10,0	310 ± 20	140 ± 10	8400 ± 200	170 ± 20
LO-32	II	5,9	550 ± 20	420 ± 40	12300 ± 200	340 ± 30
LO-38	IV	5,0	460 ± 20	340 ± 20	13500 ± 300	250 ± 20
LO-314	I	4,1	310 ± 30	150 ± 20	9500 ± 200	170 ± 20
EC	N/A	5,0	N/A	110 ± 20	4000 ± 200	270 ± 20
LEC-83	II	7,7	N/A	400 ± 20	8300 ± 200	480 ± 30
LEC-88	IV	5,0	N/A	260 ± 20	7600 ± 200	340 ± 20
LEC-814	I	4,8	N/A	150 ± 20	5000 ± 200	300 ± 30
GM-2	II	7,7	N/A	230 ± 20	N/A	N/A
GM-8	IV	5,0	N/A	150 ± 20	N/A	N/A
GM-14	I	4,0	N/A	100 ± 30	N/A	N/A

Ejemplo 6. Citotoxicidad de las formulaciones de lidocaína

Se realizó el ensayo de viabilidad celular en la piel humana reconstruida EPIDERM™ EPI-200 según lo descrito en el modelo MTT-ET-50 de MATTEK™. Este método es de uso general y se establece basándose en la reducción del MTT amarillento a un formazán púrpura insoluble por deshidrogenasas mitocondriales activas de las células vivas. Al final del período de exposición (5,5 h) de los estudios de penetración, se retira el modelo de piel EPIDERM™ del MPD, y se incuba con 1 mg/ml de MTT durante 3 h para formar formazán. Entonces, se extrae el formazán no hidrosoluble y se analiza espectroscópicamente. En este ensayo, se usó TRITON™ X-100 al 1 % (p/v) como control positivo y se usó PBS como control negativo (no tóxico). Se puede calcular la viabilidad relativa como la relación de la densidad óptica de la muestra extraída dividida entre la densidad óptica del control negativo. La FIG. 1 presenta un resumen de la viabilidad celular obtenida para las formulaciones seleccionadas evaluadas en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7. Curva de dosis-respuesta de la lecitina para la administración de lidocaína en microemulsiones de enlazadores

Se reformuló la formulación LO-32 (una microemulsión de lecitina y enlazadores de Tipo II) usando una concentración inferior de lecitina. También se evaluó el flujo transdérmico a través de la piel dorsal de oreja porcina para las formulaciones seleccionadas, y siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. La Tabla 6 resume estos resultados (donde: (a) es lecitina; (b) es monooleato de sorbitán; (c) es ácido octanoico; (d) es octanoato de

sodio; (e) es agua; (f) es lidocaína; (g) es miristato de isopropilo; y (V) es volumen de microemulsión. Las concentraciones se expresan en base al porcentaje en peso (p/p)).

Tabla 6. Microemulsiones de lecitina, enlazadores y lidocaína de Tipo II con bajo contenido de lecitina: formulación y flujo transdérmico de lidocaína a través de piel de oreja porcina extirpada

Nº de serie	% (a)	% (b)	% (c)	% (d)	% (e)	% (f)	% (g)	Tipo	Flujo $\mu g/cm^2$
IPM						10	90		130 ± 10
LO-32-10	0,7	2,0	0,5	0,8	0,6	8,3	87,2	5,1	200 ± 10
LO-32-30	2,0	5,9	1,5	0,9	1,7	7,9	80,2	5,3	330 ± 10
LO-32-60	3,9	11,7	2,9	1,2	3,3	7,5	69,4	5,7	400 ± 20
LO-32-70	4,6	13,7	3,4	1,3	3,9	7,3	65,8	5,8	400 ± 10
LO-32-80	5,2	15,6	3,9	1,4	4,5	7,2	62,2	5,9	400 ± 20
LO-32-100	6,5	19,5	4,9	1,6	5,6	6,8	55,1	6,2	420 ± 40

Se usó un procedimiento de dilución y evaluación similar para LO-314 (una microemulsión de enlazadores de Tipo I) La Tabla 7 resume estos hallazgos (donde: (a) es lecitina; (b) es monooleato de sorbitán; (c) es ácido octanoico; (d) es octanoato de sodio; (e) es agua; (f) es lidocaína; (g) es miristato de isopropilo; y (V) es volumen de microemulsión. Las concentraciones se expresan en base al porcentaje en peso (p/p)).

Tabla 7. Microemulsiones de lecitina, enlazadores y lidocaína de Tipo I con bajo contenido de lecitina: formulación y flujo transdérmico de lidocaína a través de piel de oreja porcina extirpada

Nº de serie	% (a)	% (b)	% (c)	% (d)	% (e)	% (f)	% (g)	Tipo	Flujo $\mu g/cm^2$
Agua					99,8	0,24		5,0	70 ± 10
LO-314-10	0,8	2,3	0,6	4,8	88,0	0,72	2,8	5,2	70 ± 10
LO-314-30	2,2	6,6	1,6	8,3	71,9	1,51	7,9	5,5	80 ± 10
LO-314-60	4,0	12,1	3,0	9,6	53,7	3,05	14,5	6,0	110 ± 20
LO-314-70	4,6	13,7	3,4	10,0	48,4	3,40	16,5	6,1	120 ± 30
LO-314-80	5,1	15,3	3,8	10,3	43,6	3,60	18,3	6,3	130 ± 20
LO-314	6,1	18,2	4,5	10,7	34,6	4,10	21,8	6,6	150 ± 20

Ejemplo 8. Liberación prolongada de lidocaína con microemulsiones de lecitina y enlazadores de Tipo II

En los ejemplos anteriores, se colocaron 0,4 ml de la solución donante en la superficie de la piel para proporcionar la liberación continua del fármaco. Sin embargo, como se indica en la Tabla 5, una cantidad significativa de lidocaína es absorbida cuando se administra en formulaciones de lecitina y enlazadores. Para ensayar la capacidad de estas formulaciones para proporcionar la liberación prolongada de lidocaína, se sumergieron tres piezas de piel extirpada de oreja porcina (0,74 cm de diámetro) en 5 ml de formulación LO-32 (microemulsión de Tipo II, véase la Tabla 1) durante 30 minutos. Tras este tiempo, se transfirieron los pedazos de piel a un pañuelo de papel no desprendedor de pelusas para eliminar el exceso de líquido. Se agruparon los pedazos de piel en dispositivos de penetración MATTEK™ para realizar estudios de liberación prolongada. El procedimiento fue similar al descrito en el Ejemplo 5,

a excepción de que no se añadió ninguna solución donante y que se cambió la solución receptora por solución recién preparada tras 1, 2, 3, 6, 12 y 24 h. La FIG. 2 compara la masa acumulada de lidocaína permeada obtenida para este sistema de liberación prolongada con las obtenidas en presencia de una solución donante que contiene la misma formulación LO-32 y el agua saturada con lidocaína como solución donante. La FIG. 3 indica la fracción de lidocaína liberada de la piel (liberación prolongada de LO-32).

REIVINDICACIONES

1. Una microemulsión como un vehículo para la administración de un principio activo, comprendiendo la microemulsión:

(a) de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 8,0 % de un compuesto de lecitina;
(b) un enlazador lipófilo, comprendiendo el enlazador lipófilo una molécula anfífila que tiene una cadena alquilo con al menos 9 carbonos y un equilibrio hidrófilo-lipófilo de aproximadamente 5 o inferior;
(c) un enlazador hidrófilo, comprendiendo el enlazador hidrófilo un compuesto anfífilo que tiene un grupo alquilo con de 6 a 9 carbonos; y
(d) el principio activo,

y estando dicha microemulsión desprovista de alcoholes que tienen de 1 a 8 carbonos y polietilenglicol.

2. La microemulsión de la reivindicación 1, en la que la microemulsión es biocompatible y la administración es tópica, transdérmica, oral, transnasal o intravenosa.

3. La microemulsión de la reivindicación 1, en la que la microemulsión es una microemulsión seleccionada del grupo que consiste en: una microemulsión de agua en aceite (Tipo II), una microemulsión de aceite en agua (Tipo I) y una microemulsión bicontinua (Tipo II o IV).

4. La microemulsión de la reivindicación 1, en la que la microemulsión comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 24,0 % del enlazador lipófilo.

5. La microemulsión de la reivindicación 1, en la que el enlazador lipófilo se selecciona de un grupo que consiste en alcoholes de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, monoglicérido y éster de sorbitán.

6. La microemulsión de la reivindicación 1, en la que la microemulsión comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 24,0 % del enlazador hidrófilo.

7. La microemulsión de la reivindicación 1, en la que el enlazador hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en sulfatos de alquilo C_6-C_9, sulfonatos, fosfatos, fosfonatos, carboxilatos, sulfosuccinatos; octanoatos, sulfonatos de octilo, sulfosuccinatos de dibutilo, ácidos carboxílicos C_6-C_9, alfa-hidroxiácidos, ésteres de alcoholes polihídricos, glucósidos, pirrolidonas, ácido octanoico, ácido 2-hidroxioctanoico, poliglucósidos de hexilo y octilo, pirrolidona de octilo, aminas C_6-C_9, sales de amonio cuaternario, óxidos de amina, octilamina, ácidos aminopropiónicos de alquilo C_6-C_9, betaínas, sulfobetaínas, fosfatidilcolinas, sulfobetaína de octilo, fosfatidilcolina de dibutirilo o cualquier combinación de los mismos.

8. La microemulsión de la reivindicación 1 que comprende además un aceite portador.

9. La microemulsión de la reivindicación 1 que comprende además hasta el 90 % p/p de agua.

10. La microemulsión de la reivindicación 9 que comprende además electrolitos para producir una formulación isotónica.

11. La microemulsión de la reivindicación 1, en la que el principio activo es un fármaco que tiene una solubilidad acuosa inferior al 1 % p/p en soluciones isotónicas a temperatura ambiente y en la que el fármaco es soluble en un aceite portador.

12. La microemulsión de la reivindicación 1, en la que dicha microemulsión es transparente y la proporción en peso entre el enlazador lipófilo y el compuesto de lecitina está entre 1:1 y 3:1.

13. La microemulsión de la reivindicación 1, en la que el enlazador hidrófilo comprende una mezcla de ácido octanoico y octanoato de sodio.

14. El uso de una microemulsión como potenciador de la penetración y agente humectante para la administración de compuestos agroquímicos a través de las cutículas céreas de las hojas de las plantas, comprendiendo la microemulsión un compuesto de lecitina; un enlazador lipófilo, comprendiendo el enlazador lipófilo una molécula anfífila que tiene una cadena alquilo con al menos 9 carbonos y un equilibrio hidrófilo-lipófilo de aproximadamente 5 o inferior; un enlazador hidrófilo, comprendiendo el enlazador hidrófilo un compuesto anfífilo que tiene un grupo alquilo con de 6 a 9 carbonos; y un compuesto agroquímico.

15. Un método de control de la administración de un principio activo mediante la combinación de dicho principio activo con una microemulsión, comprendiendo el método:

(a) formar una microemulsión combinando:

(i) un compuesto de lecitina;
(ii) un enlazador lipófilo, comprendiendo el enlazador lipófilo una molécula anfífila que tiene una cadena alquilo con al menos 9 carbonos y un equilibrio hidrófilo-lipófilo de aproximadamente 5 o inferior; y
(iii) un enlazador hidrófilo, comprendiendo el enlazador hidrófilo un compuesto anfífilo que tiene un grupo alquilo con de 6 a 9 carbonos;

(b) disolver el principio activo en un aceite portador para formar una solución de principio activo; y
(c) combinar la microemulsión con la solución de principio activo.

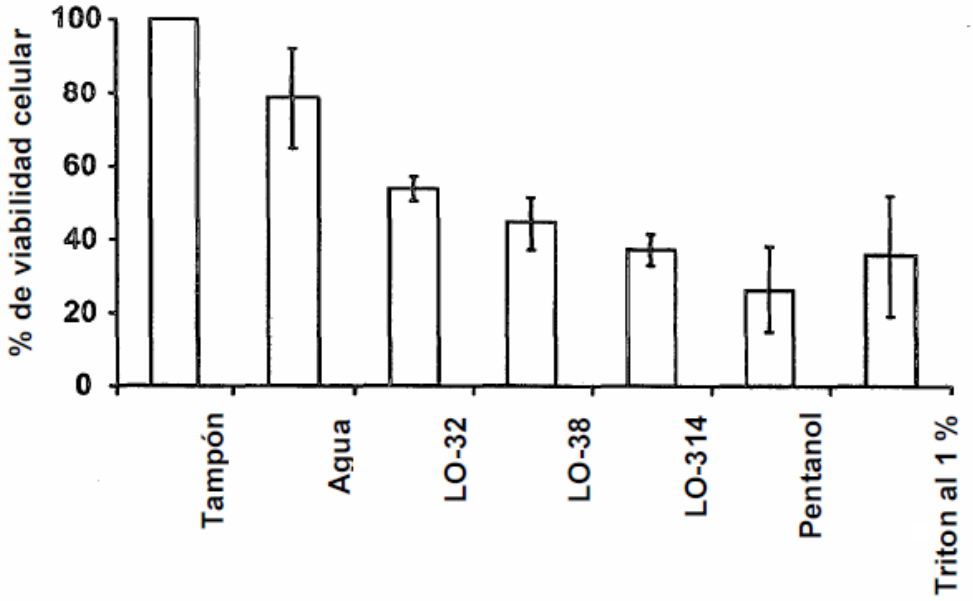

Fig. 1. Citotoxicidad *in vitro* de diversos vehículos de lidocaína contra piel humana reconstruida MATTEK™

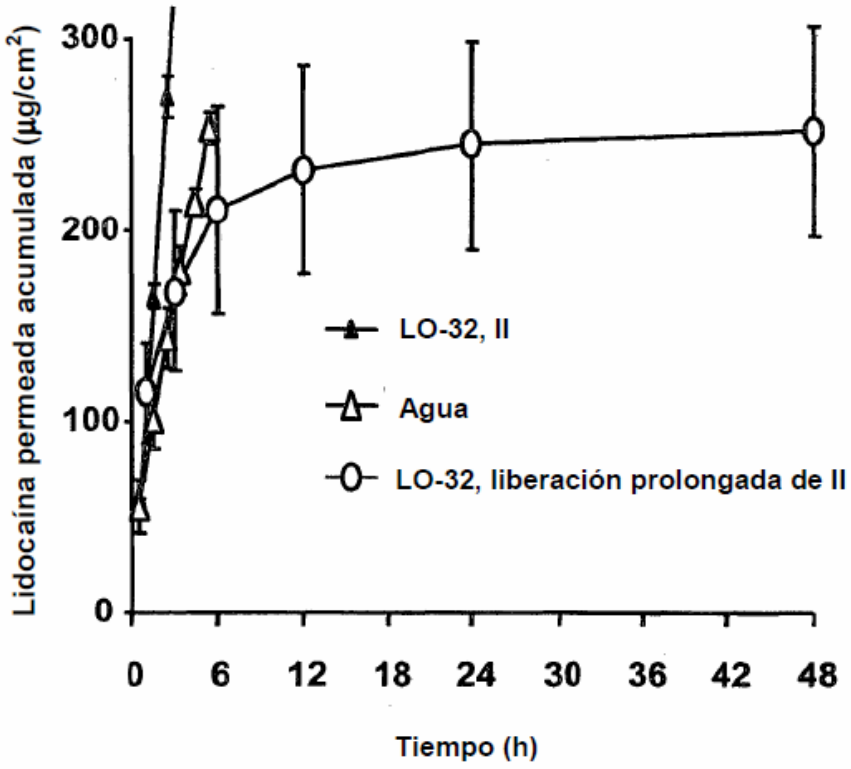

Fig. 2. Penetración de lidocaína acumulada

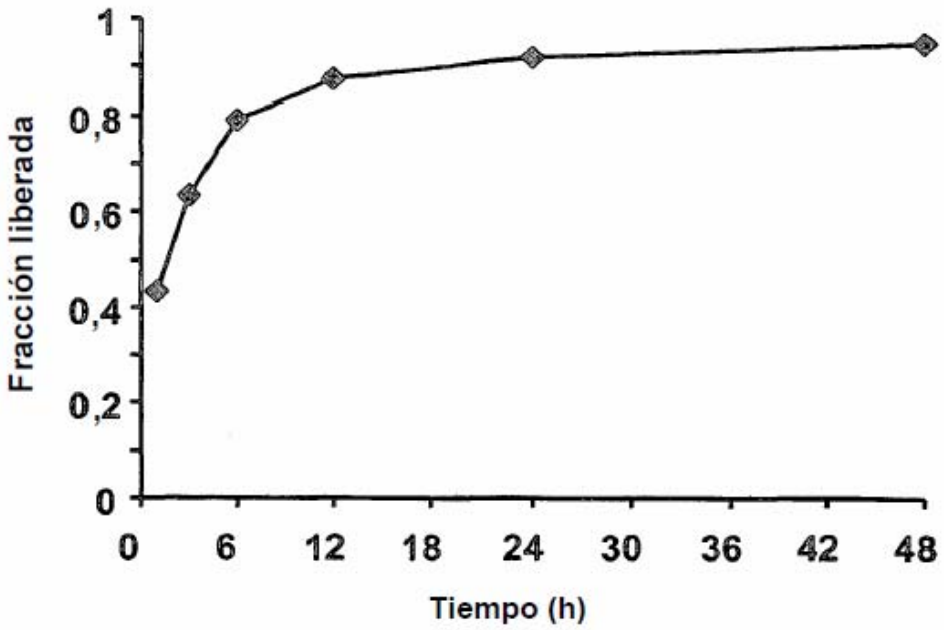

Fig. 3. Fracción de lidocaína liberada desde la piel impregnada con formulación LO-32