

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 433**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2007 E 07700011 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 1981481**

54 Título: **Composición de liberación oral, pulmonar y transmucosa**

30 Prioridad:

05.01.2006 US 756359 P

27.12.2006 US 616658

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

16.10.2015

73 Titular/es:

SKÖLD, THOMAS (100.0%)

BJÖRNÖ GARD

761 41 NORRTÄLJE, SE

72 Inventor/es:

SKÖLD, THOMAS

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 548 433 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

Composición de liberación oral, pulmonar y transmucosa

Se suministran composiciones y métodos para liberación oral, pulmonar y transmucosa de agentes con actividad biológica.

5 La solicitud de patente de EEUU 2005/129722 describe una composición viscosa, espumosa establecida en la Tabla hallada en el Ejemplo 3 de esta publicación de patente. Se dice que esta composición es buena para la administración transdérmica de una sustancia activa. La composición está constituida por una fracción de vesícula, una fracción espumosa, y una fracción hidrofílica, y contiene más de 8%, posiblemente más de 10% en peso de componentes de lípido. Mientras de manera abstracta la solicitud cita un número de variables que podrían variarse, no enseña que esta formulación espesa pueda ser diluida efectivamente hasta dar una composición adecuada para ser atomizada, y la cual sin embargo sea efectiva para liberación transmucosa de agentes con actividad biológica. En efecto, la dilución de formulaciones como aquellas descritas en esta publicación conduce a la formación de sedimentos inaceptables.

15 La presente solicitud se refiere a composiciones de liberación oral, pulmonar y transmucosa que contienen mezclas acuosas de tres tipos de lípidos: (1) fosfolípidos o ciertos lípidos similares, (2) ácidos grasos, y (3) esteroides que estabilizan la estructura de dos capas. Se cree que la variedad de estructuras de lípido que pueden formar estos lípidos facilita el transporte a través de las membranas de mucosa o tejido epitelial del intestino. En ciertas realizaciones, las estructuras de lípido están controladas de modo que las composiciones contienen uno o ambos de dos tipos de agregados de lípido, vesículas que se insertan en dos capas y partículas de lípido. En muchos casos, se selecciona la viscosidad de la composición para permitir aplicación mediante atomización, tal como atomización intranasal. En algunas realizaciones, la composición de liberación transmucosa incluye un conjugado de una mitad hidrófoba que se ancla a la fase de lípido y un polímero flexible, soluble. Se ha pensado que tales conjugados tengan contraindicación para composiciones transdérmicas.

25 En ciertas realizaciones, las presentes composiciones de liberación tienen propiedades que ayudan a evitar efectos laterales tales como irritación del tejido de la mucosa. Por ejemplo, las composiciones pueden ser formuladas con bajas cantidades no irritantes de interruptores de superficie celular dañinos, tales como solventes orgánicos y detergentes fuertes (tales como Polysorbate 80). En ciertas realizaciones, las composiciones carecen esencialmente de tales interruptores de la superficie celular. En ciertas realizaciones, las composiciones de entrega tienen composiciones de lípido suficientemente similares a la composición de lípido de la membrana de mucosa que, si ocurriera cualquier interrupción en la membrana de mucosa en el proceso de liberación, las composiciones facilitarían la reparación de tal interrupción.

35 Sin estar ligado a la teoría, se cree que mediante contacto de membranas mucosas de la célula con composiciones de lípido similares a las membranas de mucosa, se forma de manera temporal y reversible un sistema con entropía aumentada en las dos capas de membrana. La entropía aumentada puede facilitar el tránsito a través de la membrana, tal como aumentando los mecanismos de transporte activo, aumentando eventos de fusión de membrana que llevan agentes con actividad biológica, creando en las dos capas huecos de corto plazo o parches desorganizados, o similares. Se cree que tal aporte de energía para las membranas celulares es mucho más benigno y de corto plazo del que ocurre con interruptores de la superficie celular. Después de tal aumento de corto plazo de la energía, la composición de liberación suministra materiales que son mucho más similares a la membrana celular y de los cuales se puede esperar que sean incorporados dentro de la membrana celular como parte de un proceso relativamente rápido de curación.

Resumen de la invención

45 En una realización, se suministra una composición de liberación que incluye: un vehículo acuoso; un componente de lípido suspendido en el vehículo que incluye cantidades significativas de lípido tipo A, ácido graso, y esteroide(s) que estabiliza(n) las dos capas, en donde el lípido tipo A es uno o más de cualquiera de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s), glucocerebrósidos(s) y conjugado(s) de mitades hidrófobas que anclan a la fase de lípido y polímeros solubles flexibles; y un agente con actividad biológica, en donde (a) la composición de entrega está empacada con una etiqueta con instrucciones para la administración mucosal, pulmonar u oral, y/o (b)(i) se ajusta la viscosidad de la composición a una viscosidad apropiada para la atomización y/o (ii) el lípido tipo A comprende conjugado(s) de mitades hidrófobas que anclan a la fase de lípido y polímeros solubles flexibles, y/o (iii) comprende una cantidad efectiva estabilizadora de polímeros solubles. El componente de lípido puede comprender un componente de partícula de lípido; y opcionalmente, un componente de vesícula que comprende vesículas establecidas sustancialmente por una bicapa individual de lípidos.

55 Además, se suministra un método para el tratamiento de una enfermedad, desorden o condición que incluye la administración de una composición de liberación a una superficie de mucosa de pulmón o intestino, de un sujeto que requiere un agente con actividad biológica.

5 En ciertas realizaciones, la composición de liberación está formada haciendo separadamente (i) un componente de partícula de lípido y (ii) componente de vesícula, y luego mezclando los dos componentes. El perfil de liberación de agente con actividad biológica (es decir perfil farmacocinético) puede ser ajustado mediante el ajuste de las cantidades de los dos componentes y la extensión en la cual el agente con actividad biológica está incrustado dentro de las vesículas. El agente con actividad biológica puede ser añadido en la formación de uno u otro de los componentes (i) y (ii), o separadamente.

También se suministra un método para optimizar una composición de liberación que comprende la formación de dos o más de tales composiciones de liberación mediante

10 (i) formación de un primer componente intermedio de lípido que incluye cantidades significativas de lípido tipo A, ácido graso, y esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa y que comprende sustancialmente las partículas de lípido,

(ii) la formación de un segundo componente intermedio de lípido que incluye cantidades significativas de lípido tipo A, ácido graso, y esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa y comprende sustancialmente las vesículas de lípido, y

(iii) mezcla de (i) y (ii),

15 en donde las dos o más composiciones de liberación varían por la composición de lípidos de (i) o (ii), o por modificación de la incorporación de agente con actividad biológica dentro de tales vesículas de lípido; la prueba de uno o más parámetros farmacocinéticos de las composiciones de liberación; y la identificación de uno o un subconjunto de las composiciones de liberación con parámetro(s) farmacocinético(s) más favorable(s). Cuáles parámetros farmacocinético(s) son más favorecidos variará con el agente con actividad biológica, como se reconocerá por aquellos de destreza ordinaria en las técnicas de liberación farmacéutica.

20 Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1 y 2 muestran los cursos de tiempo para niveles en sangre de testosterona después de administración nasal en dos composiciones de acuerdo con la invención, y dos composiciones comparativas.

Definiciones

25 Para los propósitos de la presente solicitud, los siguientes términos tendrán los significados respectivos establecidos abajo.

- Agente con actividad biológica

30 Un agente con actividad biológica es una sustancia tal como una sustancia química que puede actuar sobre una célula, virus, tejido, órgano u organismo, incluyendo pero sin estar limitado a medicinas (es decir sustancias farmacéuticas) para crear un cambio en el funcionamiento de la célula, virus, órgano u organismo para lograr un efecto farmacéutico o terapéutico.

- Interruptor de superficie celular

35 Un interruptor de superficie celular es (a) un detergente o (b) un solvente orgánico; en donde tal detergente es (a) un detergente que forma micelas que es más fuerte que fosfolípido, ceramida(s), esfingomieline(s) o glucocerebrosidos(s) (en una forma hallada típicamente en la membrana celular) y (b) no es un ácido graso o sal del mismo que es C8 o mayor. Un "interruptor modificado de superficie celular" no es un ácido graso o sal del mismo que es C10 o mayor.

- Esencialmente carente de un interruptor de superficie celular

40 Una composición es esencialmente carente de interruptores de superficie celular si la cantidad presente es cero o menor a la cantidad que puede causar irritación por interrupción de la superficie celular. Por ejemplo, un interruptor de la superficie celular puede estar presente debido a su uso facilitando la formulación de la composición (tal como un vehículo para un componente que será sustancialmente diluido), pero la cantidad en la composición final no tendrá consecuencia como un interruptor de la superficie celular.

- Polímero soluble, flexible

45 Un polímero soluble, flexible es un polímero efectivo para, cuando está colocado en el exterior de una vesícula incrustada en la doble capa, incrementar la estabilidad de la vesícula.

- Partícula de lípido

Las partículas de lípido son el resultado de la fusión de la fracción de lípido (descrita abajo) junto con homogenización suave, dejándola enfriar. Así, las partículas de lípido pueden ser relativamente heterogéneas, contener por ejemplo partículas grandes o pequeñas, grumos en microescala, cristales, fragmentos de doble capa y/o vesículas con varias laminillas de diferentes tamaños y condición de las laminillas, o las similares.

- 5 • Mitad hidrófoba que ancla a fase de lípido

Se usa una mitad hidrófoba que ancla a fase de lípido como un conjugado covalente con un polímero soluble, flexible.

- 10 La mitad hidrófoba que ancla a fase de lípido se asocia, por ejemplo, con la doble capa de una vesícula con suficiente estabilidad para mantener el polímero conjugado predominantemente anclado al lípido y colocado para incrementar la estabilidad de las vesículas.

- Liberación a la mucosa

La liberación a mucosa se refiere a la liberación de un agente con actividad biológica a tejidos de mucosa, incluyendo sin limitación tejidos nasal, bucal (incluyendo encías o mejillas), vaginal, rectal y uretral. La liberación puede ser a regiones sistémicas vía la vasculatura del tejido, o local.

- 15 • Cantidades significativas de lípido tipo A, ácido graso y un esteroide que estabiliza la doble capa

Una composición de liberación de agente con actividad biológica tiene esta "cantidad significativa" si una composición comparable fue hecha sin los, de otro modo, lípidos adicionales y fue efectiva sin embargo como un vehículo de liberación, incluso si no tan efectiva como la composición no modificada.

- Polímero sustancialmente soluble

- 20 Un polímero sustancialmente soluble es uno que, si se asocia en algún grado con agregados de lípido, lo hace menos fuertemente que lo hace el polímero conjugado descrito abajo.

- Tratamiento

- 25 "Tratar" una enfermedad, desorden o condición incluye el retardo o mejora de la progresión o inicio de la enfermedad, desórdenes o condiciones, incluyendo síntomas o complicaciones de ellos. Dados apropiados agentes con actividad biológica, cualquier animal puede ser tratado, incluyendo mamíferos tales como humanos.

En el contexto de la siguiente discusión se definen términos adicionales.

Descripción detallada de la invención

Componentes de lípido

- 30 Los lípidos usados primariamente para hacer los agregados de dos lípidos usados en la invención, vesículas y partículas llenas de lípido, son (i) lípidos tipo A, (ii) ácidos grasos y (iii) esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa. Lípido "tipo A" es uno o más de cualquiera de fosfolípidos, ceramida(s) esfingomielina(s), glucocerebrósidos(s) y conjugado(s) de mitades hidrófobas que anclan a fase de lípido, y polímeros solubles, flexibles.

- 35 El fosfolípido del componente de lípido tipo A puede ser una mezcla de diferentes tipos de fosfolípido, incluyendo cantidades menores de lisofosfolípidos. En ciertas realizaciones, 5 % molar o más del fosfolípido tiene un grupo de cabeza sin carga neta. Por ejemplo, el fosfolípido puede ser hecho de fosfatidilcolina o fosfatidiletanolamina. En ciertas realizaciones, 10 % molar o más, o, 15 % molar o más, o, 20 % molar o más, o, 25 % molar o más, o, 30 % molar o más, o, 40 % molar o más, 50 % molar o más, 60 % molar o más, 70 % molar o más, 80 % molar o más, 90 % molar o más, del lípido tipo A tiene un grupo cabeza sin carga neta. Típicamente, sólo un pequeño porcentaje, tal como 10 % molar o menos, del lípido tipo A es lisofosfolípido. En ciertas realizaciones, 8 % molar o menos, o, 7 % molar o menos, o, 6 % molar o menos, o, 5 % molar o menos, o, 4 % molar o menos, o, 3 % molar o menos, 2 % molar o menos, 1 % molar o menos, 0.5 % molar o menos, es lisofosfolípido.

- 45 Los componentes de acilo graso de los lípidos tipo A pueden, por ejemplo, ser de cualquier composición hallada en una fuente natural. O, el componente de acilo graso puede ser hidrogenado para remover sustancialmente toda o una porción de cualquier insaturación. En este contexto, sustancialmente toda es hidrogenada en presencia de exceso de fuente de hidrógeno, hasta un punto donde la velocidad de conversión desciende tal que la hidrogenación adicional es sólo de utilidad marginal. La hidrogenación puede servir para aumentar la estabilidad en el largo plazo de la composición de liberación.

En ciertas realizaciones, el componente de acilo graso es seleccionado tal que 50 % molar o más es C12 o mayor,

o C14, o C16 o mayor. En ciertas realizaciones, el componente de acilo graso es seleccionado tal que 50 % molar o más es

C22 o menor, o C20 o menor, o C18 o menor. En ciertas realizaciones, 75 % molar o más del componente de acilo graso es de C12 o C14 o C16 a C22 o C20 o C18. En ciertas realizaciones, 80 % molar o más, 85 % molar o más, 90 % molar o más, 95 % molar o más, 97 % molar o más, 98 % molar o más, o 99 % molar o más, satisface uno de los parámetros de tamaño de este párrafo.

Un conjugado de una mitad hidrófoba que ancla a fase de lípido y un polímero soluble, flexible puede ser, por ejemplo, un conjugado de un lípido tipo A y un polímero tal como polietilenglicol. Pueden usarse otros hidrófobos para anclar el polímero a un lípido o fase de dos capas, en tanto la asociación sea suficientemente estable. Un conjugado que sirve de ejemplo es distearoil-fosfatidiletanolamina-polietilenglicol (DSPE-PEG). El polietilenglicol conjugado puede tener un peso molecular promedio de, por ejemplo 2000. En ciertas realizaciones, el peso molecular promedio del polímero soluble, flexible es 500 o más, 750 o más, o 1000 o más. En ciertas realizaciones, el peso molecular promedio del polímero es 5000 o menos, 4000 o menos, o 3000 o menos.

Si está presente, la contribución de la porción anclada al lípido del conjugado sobre el lípido total que forma agregado es típicamente relativamente baja, tal como 10 % molar o menos. En ciertas realizaciones que usan el conjugado, la contribución es 9 % molar o menos, o, 8 % molar o menos, o, 7 % molar o menos, o, 6 % molar o menos, o, 5.5 % molar o menos, o, 5 % molar o menos. En ciertas realizaciones que usan el conjugado, la contribución es 1 % molar o más, o, 2 % molar o más, o, 3 % molar o más, o, 4 % molar o más, o, 4.5 % molar o más, o, 5 % molar o más.

Aparte de polietilenglicol, pueden usarse otros polímeros, siempre que haya suficiente compatibilidad biológica, flexibilidad y solubilidad en agua. Sin estar ligado a la teoría, se cree que el polímero estabiliza los agregados de lípido manteniéndolos físicamente separados, limitando de este modo fusiones que cambien las propiedades de los agregados de lípido. Otros polímeros solubles, flexibles pueden incluir polivinilpirrolidona (PVP), polivinil alcohol (PVA), monosial gangliósido, y similares.

Sin estar ligado la teoría, se cree que el conjugado, mientras estabiliza los agregados de lípido en la composición antes del uso, también ayuda a la adherencia de agregados de lípido a la membrana de mucosa, a medida que la composición se esparce a lo largo de tal membrana. Esta última función puede ser sustituida, en algún grado, con el polímero no anclado opcional discutido abajo.

El ácido graso puede, por ejemplo, ser de cualquier composición hallada en una fuente natural, incluyendo hidrólisis de ácidos grasos esterificados. O, el componente de ácido graso puede ser hidrogenado para remover sustancialmente toda o una porción de cualquier insaturación. En ciertas realizaciones, el componente de ácido graso es seleccionado tal que 50 % molar o más es C12 o mayor, o C 14, o C16 o mayor. En ciertas realizaciones, el componente de ácido graso es seleccionado tal que 50 % molar o más es C22 o menor, o C20 o menor, o C18 o menor. En ciertas realizaciones, 75 % molar o más del componente de ácido graso es de C12 o C14 o C16 a C22 o C20 o C18. En ciertas realizaciones, 80 % molar o más, 85 % molar o más, 90 % molar o más, 95 % molar o más, 97 % molar o más, 98 % molar o más, o 99 % molar o más, satisface uno de los parámetros de tamaño de este párrafo.

El esteroide que estabiliza la doble capa o análogo de esteroide es típicamente colesterol, un éster de acilo graso de colesterol, o un análogo de él, tal como ergosterol, colestanol, 7-deshidrocolesterol, lanosterol, o similar. Puede usarse cualquier esteroide o análogo de esteroide que estabiliza la doble capa de las vesículas, aunque típicamente se evitan los esteroides o análogos con sustancial actividad hormonal, a menos que se pretenda usarlos como el agente con actividad biológica.

De los lípidos usados para hacer los agregados de lípido, la contribución de los lípidos tipo A puede ser, por ejemplo 10 % molar o más, 15 % molar o más, 17.5 % molar o más, 20 % molar o más, 22 % molar o más, 24 % molar o más, 26 % molar o más, 28 % molar o más, o 30 % molar o más. O, la contribución en peso de los lípidos tipo A puede ser, por ejemplo 95 % molar o menos, 90 % molar o menos, 85 % molar o menos, 80 % molar o menos, 75 % molar o menos, 70 % molar o menos, 65 % molar o menos, 60 % molar o menos, o 50 % molar o menos. Para este propósito, sólo la contribución en peso de la porción que ancla al lípido de cualquier conjugado de una mitad hidrófoba que ancla a la fase de lípido, y un polímero soluble, flexible.

De los lípidos usados para hacer los agregados de lípido, la contribución de ácidos grasos puede ser, por ejemplo 15 % molar o más, 17.5 % molar o más, 20 % molar o más, 22.5 % molar o más, 25.5 % molar o más, 27.5 % molar o más, o 30 % molar o más. O, la contribución en peso de los ácidos grasos puede ser, por ejemplo 60 % molar o menos, 55 % molar o menos, 52.5 % molar o menos, 50 % molar o menos, 47.5 % molar o menos, 45 % molar o menos, 44 % molar o menos, 42 % molar o menos, o 40 % molar o menos.

De los lípidos usados para hacer los agregados de lípido, la contribución de esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa puede ser, por ejemplo 5 % molar o más, 10 % molar o más, 15 % molar o más, 17.5 % molar o más, 20 %

molar o más, 21 % molar o más, o 22 % molar o más. O, la contribución en peso de esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa puede ser, por ejemplo 50 % molar o menos, 45 % molar o menos, 40 % molar o menos, 35 % molar o menos, 32.5 % molar o menos, 30 % molar o menos, 28 % molar o menos, 27 % molar o menos, o 26 % molar o menos.

- 5 La contribución en peso de los componentes de lípido (tipo A, ácido graso, esteroide que estabiliza doble capa) a la composición de liberación puede ser en general, por ejemplo 10 % o menos, u 8 % menos, o 6 % menos, o 5 % menos, o 4.5 % menos, o 5 % menos, o 3.5 % menos, o 2 % menos, o 2.5 % menos. La contribución en peso puede ser también, por ejemplo 0.1 % o más, o 0.2 % más, o 0.5 % más, o 1 % más, o 1.5 % más, o 2 % más. Para composiciones de liberación oral, la contribución en peso de los componentes de lípido (tipo A, ácido graso, esteroide que estabiliza la doble capa) puede ser, por ejemplo, 15 % o menos, 12.5 % o menos, 10 % o menos, u 8 % menos, o 6 % menos, o 5 % menos, o 4.5 % menos, o 5 % menos, o 3.5 % menos, o 2 % menos, o 2.5 % menos. La contribución en peso puede también ser, por ejemplo, 0.1 % o más, o 0.2 % más, o 0.5 % más, o 1 % más, o 1.5 % más, o 2 % más.

- 15 Estos componentes de lípido son similares a los tipos de lípidos hallados en membranas biológicas (Stryer, Biochemistry, Freeman y Company, Nueva York, 1981; Rilfors, Lindblom, Colloid Surface B 26, 11512, 2002, Briigger, Erben et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 94, 2339, 1997). Sin estar ligado a la teoría, se cree que tal similitud puede incrementar la velocidad de curación de cualquier interrupción causada por la composición de liberación.

Otros componentes de la composición de liberación

- 20 Entre otros componentes de la composición de liberación, se pueden añadir mejoradores de solubilidad de pequeñas moléculas o mejoradores de ingestión, tales como glicerina o propilenglicol. La contribución en peso de tales compuestos a la composición de liberación puede ser, por ejemplo 5 % o menos, o 4 % menos, o 3.5 % menos, o 3 % menos, o 2.5 % menos, o 2 % menos. La contribución en peso puede ser también, por ejemplo 0.1 % o más, o 0.2 % más, o 0.5 % más, o 1 % más, o 1.5 % más, o 2 % más.

- 25 Pueden incluirse polímeros o gomas promotores de adhesión a la mucosa. La contribución en peso de tales compuestos a la composición de liberación puede ser, por ejemplo 5 % o menos, o 3 % menos, o 2 % menos, o 1 % menos, o 0.75 % menos, o 0.5% menos, o 0.3 % menos, o 0.2 % menos. La contribución en peso puede ser también por ejemplo 0.01 % o más, o 0.02 % más, o 0.03 % más, o 0.05 % más, o 0.075 % más, o 0.1 % más.

- 30 Pueden añadirse también agentes de amortiguación, sales u otras sustancias para el ajuste de la tonicidad, y sustancias de titulación. Típicamente, se ajusta la composición para que sea isotónica con el fluido biológico segregado típicamente en el sitio de aplicación. Los agentes de amortiguación pueden incluir sales de fosfato, tales como fosfato sódico, fosfato monopotásico, fosfato disódico, fosfato dipotásico, y similares. Las sales incluyen cloruro de sodio. Pueden añadirse también agentes conservantes.

- 35 En ciertas realizaciones, se evitan solventes orgánicos o se evitan cantidades que serían efectivas como mejoradores transdérmicos. Para este propósito, no son tales solventes glicerina y propilenglicol en cantidades inferiores a 4 % en peso. Tales solventes, mientras mejoran la liberación de agentes con actividad biológica, pueden ser dañinos para las membranas de mucosa, y conducen a la incomodidad del paciente. En ciertas realizaciones, estos solventes son hallados en pequeñas cantidades, por ejemplo donde el agente con actividad biológica es introducido convenientemente en solvente incluyendo una pequeña cantidad de tales solventes. La contribución en peso de tales compuestos a la composición de liberación puede ser, por ejemplo 10 % o menos, o 5 % menos, o 3 % menos, o 2 % menos, o 1 % menos, o 0.5 % menos, o 0.3 % menos, o 0.2 % menos, o 0.1 % menos.

- 45 En muchas realizaciones se evita la actividad de detergentes en una cantidad que cause irritación. Por ejemplo, las composiciones son formuladas para evitar la irritación de composiciones de liberación a través de las mucosas, que contienen detergentes tales como lauril sulfato de sodio o lauroil lactilato de sodio. Así, con tales realizaciones, se cree que se limita la reducción de lípidos de mucosa. Pueden reducirse al mínimo tales efectos laterales con lípidos y excipientes que imitan membranas biológicas y su ambiente.

- 50 En ciertas realizaciones, la composición de liberación contiene inhibidores de enzimas seleccionados para reducir al mínimo la degradación enzimática de un agente con actividad biológica. Así, los inhibidores de enzimas pueden estar presentes en cantidades que incrementan el tiempo de contacto entre la gente con actividad biológica y un tejido de mucosa. Por ejemplo, para agentes con actividad biológica que contienen enlaces de péptido, pueden ser apropiados uno o más inhibidores de proteasa. Tales inhibidores pueden ser inhibidores de proteasa de cisteína, inhibidores de proteasa de serina (incluyendo serpinas), inhibidores de tripsina, inhibidores de proteasa de treonina, inhibidores de proteasa de aspártico, inhibidores de metaloproteasa, o similares. Del mismo modo, con apropiados inhibidores de enzimas pueden protegerse enlaces glicosídicos, enlaces de nucleótido, enlaces de éster de fosfato, enlaces de fosfoamida, y otros enlaces hidrolíticos hallados en la naturaleza.

- 55 Agregados para la estabilización de lípidos

Una forma de estabilización contra la formación de sedimentos es el uso del conjugado de mitad hidrófoba que ancla y un polímero soluble, flexible descrito arriba. Se cree que con la selección de polímeros o mezcla de polímeros adecuados y apropiadas concentraciones elevadas, pueden servir para este papel también polímeros más solubles. Hasta una cierta extensión, los polímeros o gomas promotores de adhesión a la mucosa descritos arriba puede servir para esta función, aunque en algunos casos se necesitan concentraciones mayores. La concentración y selección del polímero puede suministrar un recubrimiento efectivo del agregado, del cual se cree que suministra estabilización y mejora en la entrega del agente con actividad biológica.

Una cantidad estabilizadora efectiva de tales polímeros es una cantidad que incrementa la estabilidad contra sedimentos de una composición relevante de agregados de lípido, ajustada de modo que el lípido es 2.5% en peso, y los otros componentes de la composición son mantenidos a la misma concentración.

Agentes con actividad biológica

Sin estar ligado la teoría, se cree que el sistema de liberación puede liberar de manera efectiva agentes con actividad biológica con una variedad de propiedades, aunque el modo de mejora de liberación puede variar algo con el tipo de agente con actividad biológica. Por ejemplo:

- 15 • Con agentes hidrófobos con actividad biológica, puede esperarse que los agregados de lípido de ambos tipos porten el activo.
- Con agentes con actividad biológica más solubles en agua, que sin embargo tienen elementos hidrófobos u otros elementos pegajosos, estos pueden ser disueltos dentro de las vesículas de la fracción ultra-fina, adheridos a ambos tipos de agregados de lípido, y/o disueltos fuera de los agregados.
- 20 • Con agentes con actividad biológica solubles en agua menos pegajosos, estos pueden ser disueltos dentro de las vesículas, y residir fuera de los agregados - con las cantidades relativas determinadas por los métodos particulares de producción. En este caso, se cree que las partículas de lípido funcionan primariamente para reducir el espacio entre el sistema de liberación y las membranas de mucosa nasal.

La cantidad del agente con actividad biológica en la composición transmucosa variará con sus propiedades farmacológicas, y la forma de su asociación con los agregados de lípido, entre otras cosas. Cuando el agente con actividad biológica es suficientemente hidrófobo que se puede esperar que se asocie con los componentes de lípido de los agregados de lípido, entonces debería vigilarse el efecto del agente con actividad biológica sobre las propiedades del agregado, y ajustarse la composición de lípido, según fuese apropiado.

En ciertas realizaciones particulares, 1 % molar del agente con actividad biológica o más está asociado con las vesículas y/o las partículas llenas de lípido. O, 2 % molar o más, 5 % molar o más, 10 % molar o más, 15 % molar o más, o 20 % molar o más, o 25 % molar o más, o 30 % molar o más, o 35 % molar o más, o 40 % molar o más, o 45 % molar o más, o 50 % molar o más, está asociado con las vesículas y/o las partículas llenas de lípido.

Como se definió arriba, se anticipa que la composición de liberación suministre beneficios de liberación para agentes con actividad biológica, con una amplia variedad de propiedades físicas. Sin embargo, en ciertas realizaciones, el agente (o agentes) con actividad biológica tiene un MW de aproximadamente 1000 o menos y tiene un coeficiente de partición octanol-agua de 1 o más. O, el coeficiente es 2 o mayor, o 5 o mayor, o 10 o mayor. Por ejemplo, el agente (o agentes) con actividad biológica pueden ser hormonas esteroides.

En ciertas realizaciones, el agente (o agentes) con actividad biológica es un polipéptido. por ejemplo, el agente con actividad biológica puede ser un polipéptido, de 2 a 20 residuos de aminoácidos (o análogos de aminoácidos). O, por ejemplo, el agente con actividad biológica puede ser un polipéptido de 21 a 60 residuos de aminoácidos (o análogos de aminoácidos). O, por ejemplo, el agente con actividad biológica puede ser un polipéptido con más de 60 residuos de aminoácidos (o análogos de aminoácidos).

En ciertas realizaciones, el agente (o agentes) con actividad biológica tiene un coeficiente de partición octanol-agua de 1 o menos, pero tiene suficiente naturaleza anfipática que se asocia más con los agregados, de lo que haría una composición formulada de manera correspondiente, usando un compuesto del mismo o menor coeficiente de partición octanol-agua y mínima naturaleza anfipática.

Vesículas de Lípido

Los dos tipos de agregados de lípido son producidos típicamente de manera separada, y combinados para el uso. La fracción usada para crear las vesículas puede ser denominada la "fracción ultra-fina."

Usando composiciones de lípidos tales como se describen aquí, típicamente pueden hacerse vesículas incrustadas en la doble capa, con métodos que dirigen suficiente energía oscilatoria u otros medios (por ejemplo mecánica o térmica) por unidad de volumen -una vez o por aplicación en serie de tal energía a diferentes sub-volúmenes. Por

ejemplo, pueden usarse dispositivos de aplicación de ultrasonido. O, pueden usarse homogenizadores apropiados de alta presión, tal como de un homogeneizador Rannie de Invensys APV (Fluid Handling & Homogenisers, Lake Mills, WI). La presión del homogeneizador puede ser ajustada, por ejemplo, desde aproximadamente 10,000 a 40,000 psi, tal como 21,756 psi (1500 bar). Un ejemplo de un aparato de aplicación de ultrasonido es Soniprep 150, fabricado por Sanyo Gallencamp Plc. La radiación de ultrasonido es transmitida mediante vibraciones de alta frecuencia a través de una sonda de aleación de titanio desde un transductor que convierte la energía eléctrica en energía mecánica. El diámetro de la punta de la sonda puede variar. Un ejemplo de un diámetro de una punta de sonda es aproximadamente 9.5 mm. La amplitud a la cual puede ser ejecutada la aplicación de ultrasonido puede variar. Un ejemplo de una amplitud es 10 micrones por 30 minutos.

Típicamente, la formación de vesícula es conducida a una temperatura relativamente elevada, tal como una temperatura de 45 °C o más, o 50 °C o más, o 55 °C o más, o 60 °C o más, o 65 °C o más. Por ejemplo, la temperatura puede ser 75 °C o menos, o 70 °C o menos, o 65 °C o menos. El(los) agente(s) con actividad biológica puede(n) afectar la selección de la temperatura, con la temperatura moderada para los agentes con actividad biológica más lábiles. El pH obtenido de la formación de vesícula puede ser seleccionado en vista de las propiedades del agente con actividad biológica.

Sin estar ligado a la teoría, se cree que el uso de vesículas más pequeñas con agentes con actividad biológica asociados puede suministrar ingesta inicial más rápida del agente con actividad biológica. Así, dependiendo del perfil farmacocinético deseado, puede variar la cantidad y tamaño de las vesículas. Típicamente, para obtener vesículas más pequeñas, tiene que aplicarse más energía al proceso de producción. Por ejemplo, usando el homogeneizador Rannie, puede ser apropiado pasar la suspensión de producción dos o más veces a través de un ciclo de homogenización. Las demoras y enfriamiento entre la aplicación de energía puede reducir al mínimo el exceso de calentamiento.

En ciertas realizaciones, el tamaño promedio de vesícula puede ser, por ejemplo 500 nm o menos, o 450 nm menos, o 400 nm menos, o 350 nm menos, o 300 nm menos, o 250 nm menos, o 200 nm menos, o 150 nm menos, o 100 nm menos. Y/o, el tamaño promedio de vesícula puede ser por ejemplo 20 nm o más, o 30 nm más, o 40 nm más, o 45 nm más, o 50 nm más, o 75 nm más, o 100 nm más, o 150 nm más, o 200 nm más. Puede hacerse la determinación de tamaño mediante dispersión de luz, usando un Malvern Autosizer (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, Reino Unido), o un dispositivo calibrado para dar resultados comparativos.

El análisis en microscopio electrónico muestra que la morfología predominante de agregados de lípido son vesículas de una lámina.

Partículas de lípido

La fracción usada para crear las partículas de lípido puede ser denominada la "fracción dispersa"

Las partículas de lípido pueden ser hechas pasando suspensiones acuosas del componentes de lípido a través del equipo de dispersión, tal como el dispositivo Dispermix de Ystral gmbh (Ballrechten-Dottingen, Alemania). Típicamente, estas partículas tienen una distribución de tamaño amplia, la cual típicamente es de tamaños más grandes que los hallados en la fracción ultra-fina, tal como de 1000 nm (1 micron). En algunas realizaciones, los tamaños superiores pueden ser tan altos como 20 o 30 micrones. El tamaño promedio puede ser determinado midiendo una muestra apropiada con microscopio.

Típicamente, la formación de partículas es conducida a una temperatura relativamente elevada, tal como una temperatura de 45 °C o más, o 50 °C o más, o 55 °C o más, o 60 °C o más, o 65 °C o más. Por ejemplo, la temperatura puede ser 75 °C o menos, o 70 °C o menos, o 65 °C o menos. El(los) agente(s) con actividad biológica puede(n) afectar la elección de la temperatura, con la temperatura moderada para los agentes con actividad biológica más lábiles. El pH obtenido de la formación de partículas puede ser seleccionado en vista de las propiedades del agente con actividad biológica.

Sin estar ligado a la teoría, se cree que las partículas están rodeadas predominantemente por una capa individual de lípido. Los componentes de lípido pueden ser seleccionados tal que tanto la fracción ultra-fina como la fracción dispersa, pueden ser formadas a partir de sustancialmente los mismos lípidos.

Mezcla de fracciones

La fracción dispersa y la fracción ultra-fina pueden ser mezcladas para formar el sistema de liberación. Cuando se realiza la mezcla, puede tenerse cuidado para evitar temperaturas por encima de un límite dado, tal como 35 °C.

La cantidad de agente con actividad biológica en cada una de las fracciones de lípido, y la cantidad relativa de los componentes de lípido de las fracciones, pueden ser variados como se indica por estudios empíricos del perfil farmacocinético.

Formas orales de dosificación

5 Para las formas orales de dosificación, para que el contenido de lípido pueda ser mayor, permitiendo entre otras cosas, la dilución durante el curso de la liberación, se espera que la composición facilite la liberación de agente con actividad biológica a través del epitelio intestinal, tal como el epitelio del intestino delgado (por ejemplo duodeno, yeyuno e íleon) o intestino grueso (por ejemplo tracto del colon).

En una realización, la composición de liberación es suministrada en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina. O, la composición puede estar encapsulada en múltiples partículas más pequeñas. La composición del material de encapsulamiento puede ser seleccionada en vista del sitio objetivo de liberación, como es conocido en la técnica. En otra realización, la composición de liberación es suministrada como una suspensión o dispersión líquida.

10 En ciertas realizaciones, la composición de liberación es secada para permitir la formulación en formas secas, tales como tabletas o cápsulas llenas de polvo. Típicamente, el secado es logrado mediante liofilización. La liofilización puede ser hecha con agentes protectores añadidos, tales como sacarosa, rafinosa, maltosa, lactosa, trehalosa, o similares. Los recubrimientos para la liberación de tales polvos secos en varias partes del intestino son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los recubrimientos para la liberación en el colon, son discutidos en Bourgeois et al., Am. J. Drug Deliv. 3:171, et seq., 2005.

15 Donde están constituidas en vesículas o partículas antes de la liofilización, se anticipa que estas estructuras serán reconstituidas por adición de agua, tal como agua del sitio de administración. El tamaño de los agregados, y la distribución de lípido entre los dos tipos de agregados (si están presentes ambos), pueden desplazarse algo con reconstitución.

20 Formas de dosificación pulmonar

Para la liberación pulmonar, generalmente la composición no requiere modificación. Sin embargo, puede ser útil controlar el tamaño de las partículas de lípido, para limitar el número que no está disponible al tejido pulmonar, debido al tamaño. Así, puede aplicarse una homogenización más prolongada, para limitar las partículas de lípido de tamaño mayor a aproximadamente 5 micrones.

25 En algunas realizaciones, se usa la forma seca descrita en la sección precedente. El material seco puede ser secado por atomización o micronizado para suministrar un polvo apropiado.

30 Se conocen dispositivos de liberación para suspensiones líquidas y polvos secos. Por ejemplo, están disponibles comercialmente los siguientes dispositivos de liberación pulmonar: Direct-Haler™ (Direct-Haler A/S, Copenhagen, Dinamarca), Mystic™ (Ventaira, Columbus, Ohio), Exubera™ (Pfizer, Nueva York, NY), SoloVent™ (BB Technologies, Franklin Lakes, NJ).

Atomización de mucosa

35 Para liberar agente con actividad biológica al tejido de mucosa puede usarse cualquier dispositivo para atomización, tal como aquellos usados para atomizadores nasales de Afrin. Como reconocerán aquellos con destreza en la técnica, para retener la composición o partes de ella, antes de la atomización, puede usarse más de un recipiente fuente. Pueden incorporarse estructuras de mezcla en las conducciones en las cuales se juntan corrientes de dos recipientes fuente.

Ejemplo 1A

Se produjo una fracción ultra-fina usando los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (% en peso)	Gramos peso en 100 g
40 Agua	93.0 %	93.0
Phospholipon 90H	1.1%	1.1
Ácido palmítico	0.7%	0.7
Colesterol	0.7%	0.7
K ₂ HPO ₄	0.43%	0.43
45 KH ₂ PO ₄	0.34%	0.34
Phenonip	0.25%	0.25

ES 2 548 433 T3

	Goma Xantan	0.1%	0.1
	Testosterona	0.025%	0.025
	Propilenglicol	1%	1.0
	Glicerina	1%	1.0
5	NaCl	0.9%	0.9
	DSPE-PEG2000	0.4%	0.4
	NaOH 5 M	0.1%	0.1g=1.0 g 0.5 M

10 La formulación está diseñada para suministrar un pH aproximadamente neutro. Las vesículas se forman con un homogeneizador Rannie operado 1500 bar por dos pasos a través del homogeneizador. Durante la homogenización, la temperatura del líquido de formación es mantenida a aproximadamente 70 °C, después se deja enfriar a temperatura ambiente.

Se produjo una fracción dispersa, usando los siguientes ingredientes:

	Componente	Cantidad (% en peso)	Gramos, peso en 100g
	Agua	93.0%	93.0
15	Phospholipon 90H	1.1%	1.1
	Ácido palmítico	0.7%	0.7
	Colesterol	0.7%	0.7
	(a) K ₂ HPO ₄	0.43%	0.43
	(b) KH ₂ PO ₄	0.34%	0.34
20	(c) Phenonip	0.25%	0.25
	Goma Xanthan	0.1%	0.1
	Testosterona	0.025%	0.025
	Propilenglicol	1%	1.0
	Glicerina	1%	1.0
25	DSPE-PEG2000	0.4%	0.4
	NaCl	0.9%	0.9
	NaOH 5 M	0.1%	0.1g=1.0g 0.5M

30 La formulación está diseñada para un pH aproximadamente neutro. Las partículas son formadas con un dispositivo de dispersión Dispermix operado por tres minutos. Durante la homogenización, la temperatura del líquido de formación es mantenida a aproximadamente 70 °C, después se deja enfriar a temperatura ambiente.

Se mezclan mediante agitación suave las dos fracciones 1:1 (peso), teniendo cuidado de evitar temperaturas por encima de 35 °C.

Ejemplo 1B

35 Se producen las mismas fracciones descritas en el Ejemplo 1A, excepto que se duplica la cantidad de testosterona en la fracción ultra fina, y se omite testosterona de la fracción dispersa.

Ejemplo 2

5 Se aplica anestesia a cada rata con isoflurano o propofol y se coloca en una paleta con calentamiento a temperatura constante. Se coloca un catéter dentro de una vena de la cola para administración de 20 IE de heparina. Se coloca un catéter en la arteria femoral, para tomar muestras de sangre. Se inserta un catéter cerrado en el esófago a la parte posterior de la cavidad nasal. Se cierra el conducto nasopalatino con un agente adhesivo, para prevenir el drenaje de la solución de prueba administrada por vía nasal. La sustancia de prueba es depositada por vía nasal en un volumen de 30-100 μ l. Se toman muestras de sangre, comenzando poco después de la administración de la medicina. La toma de muestras de sangre es ejecutada a intervalos que cubren 180 minutos. Cada muestra de sangre es de 0.5 ml y se toma en total 10 % del volumen de sangre. Al terminar el estudio, se aplica eutanasia a los animales con una inyección intravenosa de pentobarbital. Se analiza en las muestras de sangre el contenido de la medicina radioactiva.

10

Usando testosterona con una etiqueta de radioisótopo, los niveles encontrados de testosterona en la sangre son los ilustrados en las figuras 1 y 2. Los datos son obtenidos de 7-8 ratas por tratamiento. Las composiciones administradas son las de los Ejemplos 1A y 1B, y 1 % de Polysorbate 80 en una solución salina que contenía 0.025 % peso/peso de testosterona (Ref-1) y 0.025 % peso/peso de testosterona en aceite de semilla de colza (Ref-2).

15

Reivindicaciones

1. Una composición de liberación que incluye:

un vehículo acuoso;

5 componente de lípido suspendido en el vehículo acuoso, que incluye cantidades significativas de lípido tipo A, ácido graso, y esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa,

en donde el lípido tipo A es uno o más de cualquiera de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s), glucocerebrósidos(s) o un conjugado de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s) o glucocerebrósidos(s) y polímeros solubles flexibles, en donde la contribución de la porción de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s) o glucocerebrósidos(s) al conjugado del componente de lípido es 10 % molar o menos,

10 el componente de lípido formulado en el vehículo acuoso para tener:

a) un componente de partícula de lípido que incluye partículas de dichos lípidos y que tiene un diámetro promedio de 1 micron o más, donde dichas partículas están rodeadas por una capa individual de lípido, y

b) un componente de vesícula que incluye vesículas encerradas por una doble capa individual de lípido, donde la doble capa comprende dichos lípidos; y

15 un agente con actividad biológica adecuado para la liberación sistémica a través de las mucosas;

en donde la composición de liberación es empacada con una etiqueta con instrucciones para administración en mucosas, pulmones u oral.

2. Una composición de liberación que incluye:

un vehículo acuoso;

20 componente de lípido suspendido en el vehículo acuoso, que incluye cantidades significativas de lípido tipo A, ácido graso, y esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa,

en donde el lípido tipo A es uno o más de cualquiera de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s), glucocerebrósidos(s) o un conjugado de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s) o glucocerebrósidos(s) y polímeros solubles flexibles,

25 en donde la contribución de la porción de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s) o glucocerebrósidos(s) del conjugado al componente de lípido es 10 % molar o menos,

el componente de lípido formulado en el vehículo acuoso para tener:

un componente de partícula de lípido que incluye partículas de dichos lípidos y que tiene un diámetro promedio de 1 micron o más, donde dichas partículas están rodeadas por una capa individual de lípido, y

30 un componente de vesícula que incluye vesículas encerradas por una doble capa individual de lípido, donde la doble capa comprende dichos lípidos; y

un agente con actividad biológica adecuado para la liberación sistémica a través de las mucosas;

para uso en administración mucosal, pulmonar u oral del agente con actividad biológica, a un paciente.

35 3. La composición de liberación de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición es esencialmente carente de un interruptor de superficie celular.

4. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente con actividad biológica es suficientemente hidrófobo para asociarse con el componente de lípido y/o el agente con actividad biológica es un polipéptido.

40 5. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las vesículas del componente de vesícula tiene diámetro promedio de 500 nm o menos.

6. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el componente de partícula de lípido está presente en una cantidad efectiva para incrementar la retención del componente de vesícula en una superficie de mucosa.

7. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el lípido tipo A comprende el conjugado de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s) o glucocerebrósidos(s) y polímeros solubles flexibles.
8. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la contribución del lípido tipo A al agregado de lípido es 15 % molar o más.
- 5 9. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición es fabricada por
- (i) formación de un primer componente intermedio de lípido, que comprende cantidades significativas de lípido tipo A, ácido graso, y esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa,
- 10 en donde lípido tipo A es uno o más de cualquiera de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s), glucocerebrósidos(s), o un conjugado de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s) o glucocerebrósidos(s) y polímeros solubles flexibles, en donde la contribución de la porción de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s) o glucocerebrósidos(s) del conjugado al componente de lípido es 10 % molar o menos,
- el componente de lípido formulado en el vehículo acuoso para tener:
- 15 a) un componente de partícula de lípido que comprende partículas de dichos lípidos y que tiene un diámetro promedio de 1 micron o más, donde dichas partículas están rodeadas por una capa individual de lípido, y
- b) un componente de vesícula que comprende vesículas rodeadas por una doble capa individual de lípido, donde la doble capa comprende dichos lípidos; y
- en donde el primer componente intermedio de lípido comprende sustancialmente partículas de lípido;
- 20 (ii) formación de un segundo componente intermedio de lípido que comprende cantidades significativas de lípido tipo A, ácido graso, y esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa,
- en donde lípido tipo A es uno o más de cualquiera de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s), glucocerebrósidos(s), o un conjugado de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s) o glucocerebrósidos(s) y polímeros solubles flexibles,
- 25 en donde la contribución de la porción de fosfolípido, ceramida(s), esfingomielina(s) o glucocerebrósidos(s) del conjugado al componente de lípido es 10 % molar o menos,
- el componente de lípido formulado en el vehículo acuoso para tener:
- a) un componente de partícula de lípido que comprende partículas de dichos lípidos y que tiene un diámetro promedio de 1 micron o más, donde dichas partículas están rodeadas por una capa individual de lípido, y
- 30 b) un componente de vesícula que comprende vesículas rodeadas por una doble capa individual de lípido, donde la doble capa comprende dichos lípidos; y
- en donde el segundo componente intermedio de lípido comprende sustancialmente vesículas de lípido; and
- (iii) mezcla de (i) y (ii).
10. Un dispositivo de liberación para una composición transmucosa que comprende:
- recipiente(s) de líquido que contienen la composición de liberación de una de las reivindicaciones 1 a 7; y
- 35 un atomizador situado para aceptar y atomizar la composición de liberación desde el recipiente.
11. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de una enfermedad, desorden o condición en donde la composición es formulada para administración a una superficie de mucosa, pulmonar o intestinal de un sujeto que necesita del agente con actividad biológica.
- 40 12. La composición de liberación de la reivindicación 11, en donde la composición es para liberación a una superficie de mucosa nasal y/o una superficie de mucosa bucal.
13. La composición de liberación de la reivindicación 11, en donde la composición es para liberación al pulmón.
14. La composición de liberación de la reivindicación 11, en donde la composición es para liberación oral.

15. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición es formada por liofilización para remover agua y en donde la composición de liberación ha sido formulada para liberación oral mediante compresión, encapsulación o recubrimiento.
- 5 16. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 11 a 15, o el dispositivo de liberación de la reivindicación 10, en donde el componente de lípido comprende 10 % molar o más de lípido tipo A.
17. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 11 a 15, o el dispositivo de liberación de la reivindicación 10, en donde el componente de lípido comprende 15 % molar o más de ácido graso.
- 10 18. La composición de liberación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 11 a 15, o el dispositivo de liberación de la reivindicación 10, en donde el componente de lípido comprende 5 % molar o más de esteroide(s) que estabiliza(n) la doble capa.

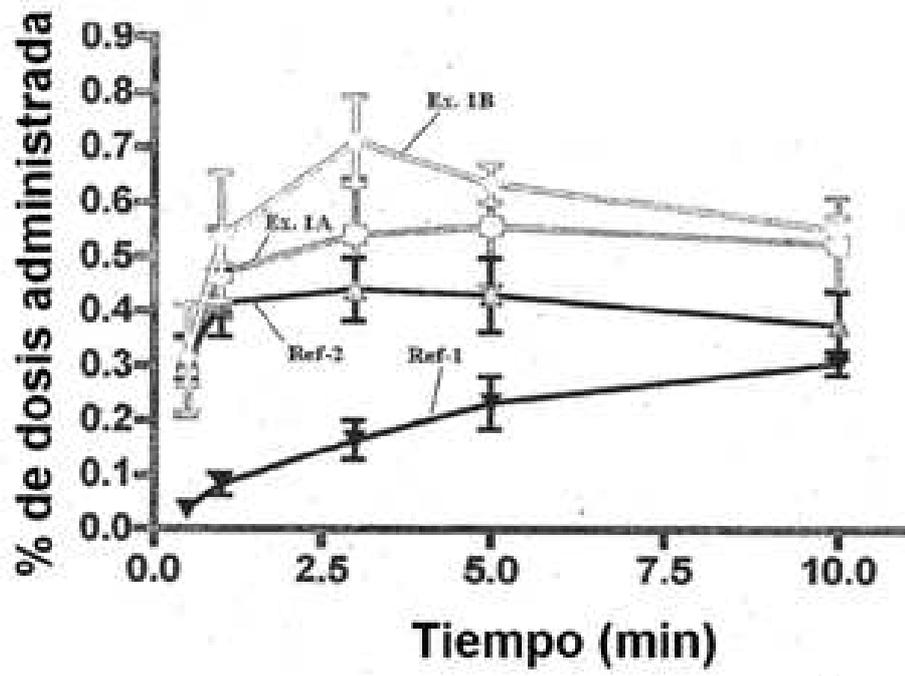


Fig. 1

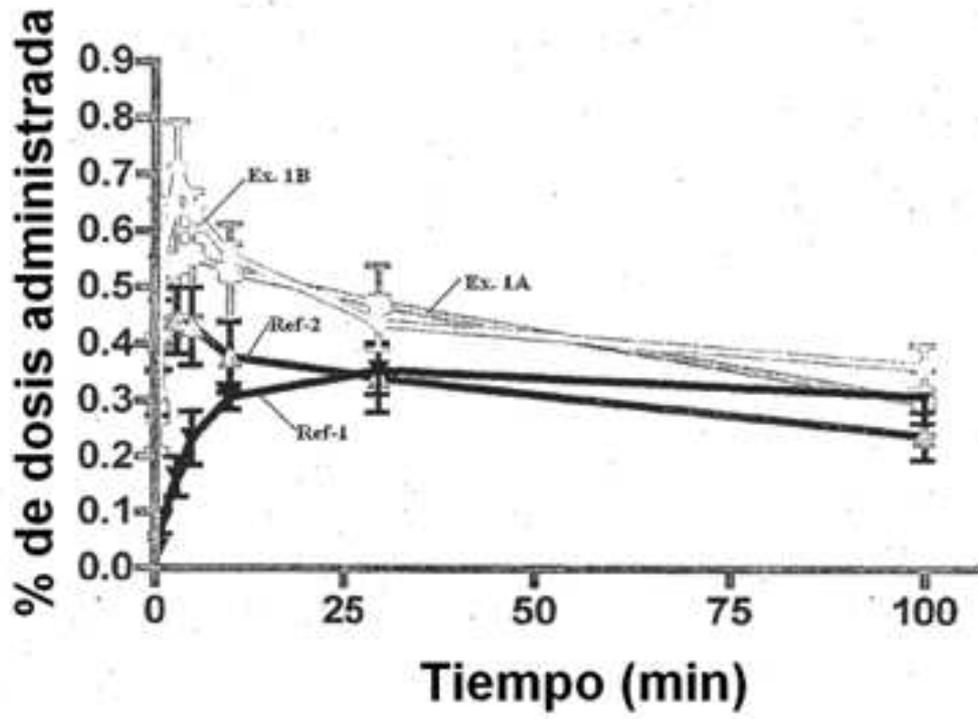


Fig. 2