

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 351**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/127** (2006.01)

**A61K 49/00** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2003** **E 03753411 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 1536770**

54 Título: **Liposoma termolábil con una temperatura de liberación regulada**

30 Prioridad:

**12.09.2002 DE 10242367**

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

**06.11.2015**

73 Titular/es:

**MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR  
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.  
(100.0%)  
HOFGARTENSTRASSE 8  
80539 MÜNCHEN, DE**

72 Inventor/es:

**EIBL, HANSJÖRG y  
LINDNER, LARS, H.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 550 351 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

Liposoma termolábil con una temperatura de liberación regulada

5 El invento se refiere a un liposoma termolábil con una temperatura de liberación regulada para el contenido del liposoma, en particular a un liposoma que es estable en suero a 37 °C con una temperatura de liberación regulada comprendida entre 40 y 80 °C.

10 Los liposomas son unas vesículas formadas artificialmente a base de dobles capas de lípidos, que incluyen un compartimiento acuoso (Bangham y colaboradores, 1965). Usados originalmente todavía como un sistema modelo para una membrana celular, los liposomas se desarrollaron y perfeccionaron en los últimos tiempos sobre todo para el transporte de medicamentos. Los liposomas pueden aumentar en este contexto la compatibilidad de ciertas sustancias activas (disminución de la toxicidad activa de la anfotericina B mediante una formulación liposomal (AmBisome®) por el factor de 75 (Proffitt y colaboradores, 1991)). Sin embargo, ellos dejan abierta también la posibilidad de transportar medicamentos deliberadamente a un tejido enfermo (Forssen y colaboradores, 1992). Después de una aplicación por vía intravenosa los liposomas se absorben principalmente en células del sistema reticuloendotelial (con el acrónimo RES) del hígado y del bazo (Gregoriadis y Nerunhun, 1974). Con el fin de poder 15 aprovechar los liposomas como soportes de medicamentos para células en el exterior del RES, se intentó aumentar el período de tiempo de circulación de los liposomas en la sangre. Sobre todo en unos tumores, que con frecuencia están muy bien vascularizados (Jain, 1996) y cuyos vasos, mediante unas uniones interendoteliales ensanchadas, un gran número de fenestraciones así como unas membranas basales discontinuas (Murray y Carmichael, 1995) son especialmente permeables, aumentaría con ello masivamente la probabilidad de absorción de los liposomas.

20 El documento de solicitud de patente internacional WO 02/064116 A2 describe unos liposomas termolábiles que tienen una temperatura de liberación regulada para el contenido de estos liposomas, que en lo esencial están formados por al menos una fosfatidilcolina con una temperatura de transformación principal que está situada en el intervalo de 0 a 80 °C y por 2 hasta 15 % en peso de un fosfatidiloligoglicerol.

25 El documento de solicitud de patente alemana DE 196 22 224 A1 describe unos liposomas con un prolongado período de tiempo de vida mitad (de semidesintegración) en la sangre, que contienen unos fosfatidiloligoglicerol.

K. Maruyama y colaboradores, International Journal of Pharmaceutics 111 (194) 103-107 describen unos liposomas que comprenden diesteoroilfosfatidilcolina, colesterol y diferentes cantidades de un dipalmitoilfosfatidiloligoglicerol.

30 K. Whiteman y colaboradores, Proceed. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 28 (2001), 166 describe unos liposomas, que comprenden fosfatidilcolina y colesterol, así como el diesteoroilfosfatidiloligoglicerol o el diesteoroilfosfatidiloligoglicerol.

35 Un primer problema que se plantea en el caso de la utilización de liposomas para el transporte de sustancias activas o sustancias de marcación en líquidos corporales se encuentra en la elevación del período de tiempo de circulación en el suero. Ciertamente ya se ha descubierto que mediante una unión covalente de unos metoxi-poli(etilenglicoles) con la membrana de liposomas se impide el temprano y prematuro reconocimiento de los liposomas a través del RES y por consiguiente se puede mejorar el período de tiempo de circulación de estos liposomas. Junto a un mejoramiento del período de tiempo de circulación, existe sin embargo también un gran interés en tener una posibilidad de alcanzar mediante una acción térmica una liberación deliberada de sustancias constituyentes de los liposomas a una determinada temperatura.

40 El invento se basa por lo tanto en la misión de poner a disposición un liposoma, que tiene un período de tiempo de vida en el suero esencialmente mejorado, comparado con el período de tiempo de vida mitad usual de los liposomas conocidos, en el orden de magnitud situado en torno a 4 horas, y que está constituido de tal manera que el contenido de los liposomas es puesto en libertad rápidamente a una determinada temperatura.

45 El problema planteado por esta misión se resuelve, de acuerdo con el presente invento, mediante un liposoma que tiene una temperatura de liberación regulada para el contenido del liposoma, que está caracterizado por que él está formado en lo esencial a base de por lo menos una fosfatidilcolina con una temperatura de transformación principal situada en el intervalo de 0 a 80 °C y de más de 15 hasta 70 % en peso de un fosfatidiloligoglicerol, y porque no contiene nada de colesterol. De acuerdo con una propuesta más antigua, solamente era posible obtener liposomas con un contenido máximo del fosfatidiloligoglicerol de 15 % en peso. Por fin, se encontró sin embargo, de un modo sorprendente, que es posible aumentar hasta 70 % el contenido del fosfatidiloligoglicerol, de manera tal que se 50 amplía todavía el intervalo de las temperaturas de liberación de los liposomas que se pueden conseguir, pero sobre todo se mejoran de nuevo los periodos de tiempo de vida mitad.

De acuerdo con una forma de realización preferida, los liposomas conformes al invento contienen adicionalmente unas cantidades más pequeñas de unas alquifosfolinas, de manera preferida de 10 a 15 % en peso de ellas.

5 Unas sustancias apropiadas son p.ej. la hexadecilfosfocolina, la oleilfosfocolina, así como unas éter-lisolecitinas. En el caso de las éter-lisolecitinas el grupo hidroxilo situado en la posición 2 del glicerol puede estar metilado o puede presentarse en forma libre. En el caso de esta forma de realización, se consigue aumentar la liberación de las sustancias encerradas en el liposoma desde aproximadamente un 70 % sin el contenido de alquilfosfocolinas hasta prácticamente un 100 %, lo cual ha de ser atribuido a una aceleración de la apertura de los liposomas. Por lo demás, las alquilfosfocolinas tienen un efecto antitumoral mediante una liberación dependiente de la temperatura a partir de los liposomas.

10 Los liposomas que están constituidos de acuerdo con el invento tienen unos períodos de tiempo de vida mitad esencialmente mejorados de hasta más que 25 horas en el suero, y, mediante una elección apropiada de los componentes y de las cantidades de los componentes en dependencia de su temperatura de transformación principal, pueden poner en libertad rápida y completamente la (o las) sustancia(s) constituyente(s) a una temperatura previamente determinada.

15 De manera preferida, el liposoma conforme al invento está compuesto a base de aproximadamente 20 hasta 75 % en peso de dipalmitoillecitina (1,2-dipalmitoilglicero-3-fosfocolina), de aproximadamente 10 hasta 25 % en peso de diestearoillecitina (1,2-diestearoilglicero-3-fosfocolina) y desde más de 15 hasta aproximadamente 50 % en peso de dipalmitoilfosfogliceroglicerol. Una tal composición preferida es estable en el suero a 37 °C pero pone en libertad rápidamente el contenido al sobrepasarse una temperatura de 40 °C.

20 Otra composición preferida que tiene una liberación mejorada de las sustancias encerradas en el liposoma se compone de aproximadamente 15 hasta 70 % en peso de dipalmitoillecitina, de aproximadamente 10 hasta 25 % en peso de distearoillecitina y desde más de 15 hasta aproximadamente 45 % en peso de dipalmitoilfosfogliceroglicerol.

25 La composición preferida, que se ha mencionado con anterioridad, del liposoma conforme al invento se puede adaptar a la medida de los deseos para otros intervalos de las temperaturas mediante una elección de componentes con la temperatura de transformación principal que en cada caso sea apropiada. En la Tabla 1 se indican las temperaturas de transformación principal ( $T_M$ ) de las fosfatidilcolinas, cuyas temperaturas de transformación principal están situadas en el intervalo de 0 a 80 °C. Las temperaturas de transformación principal son, como se puede reconocer a partir de la Tabla, dependientes de la longitud de las cadenas y de la distribución a lo largo de las posiciones 1 y 2 de la glicero-3-fosfocolina o a través de las posiciones 1 y 3 de la glicero-2-fosfocolina.

Tabla 1

$T_M$	Fosfatidilcolina
5 °C	1-Palmitoil-2-oleoil-
7 °C	1-Estearioil-2-oleoil-
11 °C	1-Palmitoil-2-lauroil-
14 °C	1-Behenoil-2-oleoil-
17 °C	1-Estearioil-2-lauroil-
19 °C	1,3-Dimiristoil-
23 °C	1,2-Dimiristoil-
27 °C	1-Palmitoil-2-miristoil-
33 °C	1-Estearioil-2-miristoil-
37 °C	1-Miristoil-2-palmitoil-
39 °C	1,3-Dipalmitoil-
41 °C	1,2-Dipalmitoil-
42 °C	1-Miristoil-2-estearoil-
46 °C	1-Estearioil-3-miristoil-
48 °C	1-Estearioil-2-palmitoil-
52 °C	1-Palmitoil-2-estearoil-
53 °C	1,3-Diestearoil-
56 °C	1,2-Diestearoil-
66 °C	1,2-Diaraquinoil-
75 °C	1,2-Dibehenoil-
80 °C	1,2-Dilignoceroil-

30 Los valores expuestos en la Tabla 1 muestran que mediante la utilización de ácidos grasos con una longitud de cadena impar y una distribución apropiada a lo largo del entramado fundamental del glicerol, se puede ajustar prácticamente cualquier temperatura deseada en el intervalo indicado de 0 a 80 °C.

El contenido de fosfatidiloligogliceroles en el liposoma conforme al invento es esencial para el necesario largo período de tiempo de circulación en suero. Unos fosfatidiloligogliceroles y su preparación se conocen a partir del

documento de patente alemana DE 196 22 224. De manera preferida, se utiliza el dipalmitoilfosfogliceroglicerol (DPPG2).

Los liposomas termolábiles conformes al invento son apropiados sobresalientemente para el uso en diferentes sectores, pero en particular en el marco de la hipertermia regional profunda. La hipertermia regional profunda, que es usada en combinación con una quimioterapia sistémica en unos centros clínicos especializados, se aconseja como la técnica ideal para el transporte liposomal específico para tumores y la subsiguiente liberación de un medicamento a partir de la envoltura liposomal. Así, la hipertermia favorece, por un lado, la extravasación de liposomas a partir de los capilares tumorales dentro del espacio intersticial (Gaber y colaboradores 1996). Por otro lado, mediante el calentamiento se puede inducir una puesta en libertad del medicamento a partir de unos liposomas termosensibles especiales (Magin y Niesman, 1984). Adicionalmente existen numerosas menciones acerca de un efecto citotóxico aumentado de ciertos agentes citostáticos (Hahn y colaboradores 1975) así como de una inmunomodulación (activación de células NK; Multoff y colaboradores 1999) mediante una hipertermia regional profunda.

La termolabilidad de los liposomas conformes al invento está condicionada por la transformación de fases de los fosfolípidos dentro de la membrana liposomal. Si se traspasa la temperatura de transformación de fases, entonces se llega a una inestabilidad de las membranas durante breve tiempo y a una subsiguiente liberación del contenido de los liposomas.

En el caso de la hipertermia regional antes mencionada, el tumor es sobrecalentado regionalmente de un modo específico, por lo que la temperatura sube por encima de la temperatura límite para la liberación del contenido de los liposomas. Como un contenido de los liposomas entran en consideración, en este caso, unas sustancias activas usables particularmente en la oncología, tales como p.ej. unos agentes citostáticos. Sin embargo, también se puede conducir a la liberación, a solas o en común con una sustancia activa, a unos agentes de contraste, por ejemplo gadolinio, p.ej. Magnevist<sup>®</sup>, Multihance<sup>®</sup> u Omniscan<sup>®</sup>, carboxifluoresceína, unos agentes de contraste que contienen yodo, que se derivan de unas piridinas o de unos ácidos carboxílicos aromáticos, u otros compuestos similares. La liberación, dependiente de la temperatura, del gadolinio a partir de los liposomas se puede representar mediante un período de tiempo T1 modificado con ayuda de una MRT [acrónimo de tomografía de resonancia magnética nuclear] (de 0,2 o respectivamente 1,5 Teslar). Mediante la utilización de unos agentes de contraste tales como el gadolinio, se hace posible una termometría no invasiva, en cuyo caso la temperatura alcanzada se puede determinar por medio de una MRC [acrónimo de colangiografía por resonancia magnética], que mide el gadolinio que se ha puesto en libertad. En el caso de esta modalidad de uso de los liposomas conformes al invento, se usa convenientemente un aparato de hipertermia acoplado con un aparato de MRC. Es también concebible una utilización de liposomas con un agente de contraste que contiene yodo para la representación en la tomografía computarizada (por ejemplo para la ablación térmica de unas metástasis hepáticas).

Otra modalidad de uso para los liposomas conformes al invento se encuentra en la oftalmología. Al realizar la encapsulación de una sustancia de marcación fluorescente se puede comprobar, p.ej. en el caso de un tratamiento con rayos láser mediante liberación de la sustancia activa fluorescente, tal como p.ej. la carboxifluoresceína, el sitio dónde ha aparecido realmente el sobrecalentamiento pretendido.

De un modo análogo a la posibilidad de empleo explicada en los ojos, por lo tanto los liposomas conformes al invento se pueden usar generalmente para hacer determinables posteriormente las temperaturas alcanzadas, p.ej. cuando se deben de comprobar unas determinadas temperaturas de calentamiento u otras similares.

Los liposomas conformes al invento están compuestos en lo esencial a base de las sustancias más arriba indicadas, que se presentan de manera preferida en una forma pura. Las impurezas deberían mantenerse lo más pequeñas que sean posibles, en particular debería presentarse un contenido de colesterol lo más pequeño que sea posible. Se prefieren unos liposomas que están totalmente libres de colesterol, puesto que el colesterol conduce a un emborronamiento de la temperatura de transformación de fases y por consiguiente a un intervalo de transición térmica demasiado amplio.

La producción de los liposomas termolábiles conformes al invento se efectúa de un modo usual por disolución de los lípidos, p.ej. en cloroformo o en una mezcla de cloroformo, agua e isopropanol, por retirada del disolvente, convenientemente en vacío en un evaporador rotatorio, por atemperamiento de los lípidos con unas soluciones acuosas de las sustancias constitutivas que se han de encapsular a unas temperaturas que están situadas por encima de la temperatura de transformación de fases. La duración de este tratamiento de atemperamiento es convenientemente de 30 a 60 minutos, pero también puede ser más corta o más larga. Mediante unos procesos de congelación y descongelación repetidos múltiples veces, por ejemplo el proceso, repetido de 2 a 5 veces, de congelación y nuevamente descongelación, se efectúa una homogeneización. Finalmente, la suspensión obtenida de lípidos es extrudida a través de una membrana que tiene un definido tamaño de poros a una temperatura que está situada por encima de la temperatura de transformación de fases, con el fin de conseguir el pretendido tamaño de los liposomas. Como la membrana son apropiadas por ejemplo unas membranas de policarbonato con un

definido tamaño de poros, tal como el de 100 a 200 nm. Finalmente, la sustancia constitutiva que eventualmente no haya sido encapsulada puede ser separada, por ejemplo, mediante una cromatografía en columna o una similar.

Las Figuras y los Ejemplos siguientes explican aún más el invento.

La Figura 1 muestra los valores obtenidos de la liberación de CF in vitro a partir de unos liposomas termolábiles.

- 5 *Composición de los liposomas:*  
DPPG:DSOC:DPPG2 = 3:2:5

Una gran estabilidad en presencia del suero a 37 °C (liberación de CF después de 18 horas < 7 %).

La Figura 2 muestra la influencia sobre la temperatura de liberación de unos liposomas con DDPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC por variación de la proporción de DSPC a costa de la del DPPC.

- 10 La Figura 3 muestra el mejoramiento de la liberación de CF a partir de unos liposomas con DPPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC mediante una elevación de la proporción de DPPG<sub>2</sub> a costa de la del DPPC (proporción de DSPC constante con un valor de 20 %).

La Figura 4 muestra la espectroscopia por correlación de fotones (PCS) de unos liposomas que están constituidos a base de 30 % en peso de DPPG<sub>2</sub>, 20 % en peso de DSPC y 50 % en peso de DPPC (tamaño medio: 175 nm).

- 15 Ejemplo 1

a) Del modo más arriba descrito se producen los liposomas que están expuestos en la Tabla 2

Tabla 2

DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 0 %	DPPC 70 %	
DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 10 %	DPPC 60 %	
DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 20 %	DPPC 50 %	
DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 30 %	DPPC 40 %	
DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 0 %	DPPC 90 %	
DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 10 %	DPPC 80 %	
DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 20 %	DPPC 70 %	
DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 30 %	DPPC 60 %	
DPPG <sub>2</sub> 0 %	DSPC 20 %	DPPC 80 %	
DPPG <sub>2</sub> 10 %	DSPC 20 %	DPPC 70 %	
DPPG <sub>2</sub> 20 %	DSPC 20 %	DPPC 60 %	
DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 20 %	DPPC 50 %	
DPPG <sub>2</sub> 40 %	DSPC 20 %	DPPC 40 %	
DPPG <sub>2</sub> 50 %	DSPC 20 %	DPPC 30 %	
DPPG <sub>2</sub> 80 %	DSPC 20 %	DPPC 0 %	
DSPG <sub>2</sub> 10 %		DPPC 90 %	
DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 80 %	
DSPG <sub>2</sub> 30 %		DPPC 70 %	
DSPG <sub>3</sub> 10 %		DPPC 90 %	
DSPG <sub>3</sub> 20 %		DPPC 80 %	
DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 20 %	DPPC 40 %	1PPC 10 %
DPPG <sub>2</sub> 30 %	DSPC 20 %	DPPC 30 %	1PPC 20 %
DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 70 %	1SPC 10 %
DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 60 %	1SPC 20 %
DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 70 %	Hexadecil-PC 10 %
DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 60 %	Hexadecil-PC 20 %
DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 70 %	Octadecil-PC 10 %
DSPG <sub>2</sub> 20 %		DPPC 60 %	Octadecil-PC 20 %
DSPG <sub>2</sub> 10 %		DPPC 80 %	Et-18 OCH <sub>3</sub> PC 10 %
DSPG <sub>2</sub> 10 %		DPPC 70 %	Et-18 OCH <sub>3</sub> PC 20 %
DSPG <sub>2</sub> 10 %		DPPC 60 %	Et-18 OCH <sub>3</sub> PC 30 %

Abreviaturas:

DDPC =	1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina
DSPC =	1,2-Diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina
DPPG <sub>2</sub> =	1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfo-diglicerol
DSPG <sub>2</sub> =	1,2-Diestearoil-sn-glicero-3-fosfo-diglicerol
DSPG <sub>3</sub> =	1,2-Diestearoil-sn-glicero-3-fosfo-triglicerol
1 PPC =	1-Palmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina
1 SPC =	1-Estearoil-sn-glicero-3-fosfocolina
Et-18 OCH <sub>3</sub> PC =	1-Octadecil-2-metil-glicero-3-fosfocolina.

10 Ellos contienen carboxifluoresceína encapsulada. La carboxifluoresceína libre había sido separada previamente por cromatografía con Sephadex G75.

b) Modelo de Chamber (cámara):

15 Para la detección por microscopía intravital de la liberación de la carboxifluoresceína (CF) a partir de unos liposomas termolábiles en el campo de la hipertermia es apropiado el método de Chamber con un hámster sirio (A-Mel-3-melanoma del hámster sirio). En este caso a un hámster sirio dorado se le implanta una cámara de piel dorsal transparente. Después de la implantación de la cámara de piel se efectúa la implantación de células del A-Mel-3-melanoma del hámster sobre el tejido subcutáneo que se encuentra dentro de la cámara. En el transcurso de unos pocos días crece dentro de la piel dorsal del hámster un tumor que tiene un tamaño de varios milímetros. La microcirculación así como el enriquecimiento de la fluorescencia dentro del tumor se pueden observar con un  
20 microscopio vital modificado. Los animales reciben adicionalmente un catéter venoso central. Con ayuda de un intercambiador de calor que se encuentra situado por debajo de la cámara de piel, se puede alcanzar localmente un calentamiento del tumor a 42 °C. La temperatura del tumor se puede medir directamente con una sonda térmica (Endrich, 1988).

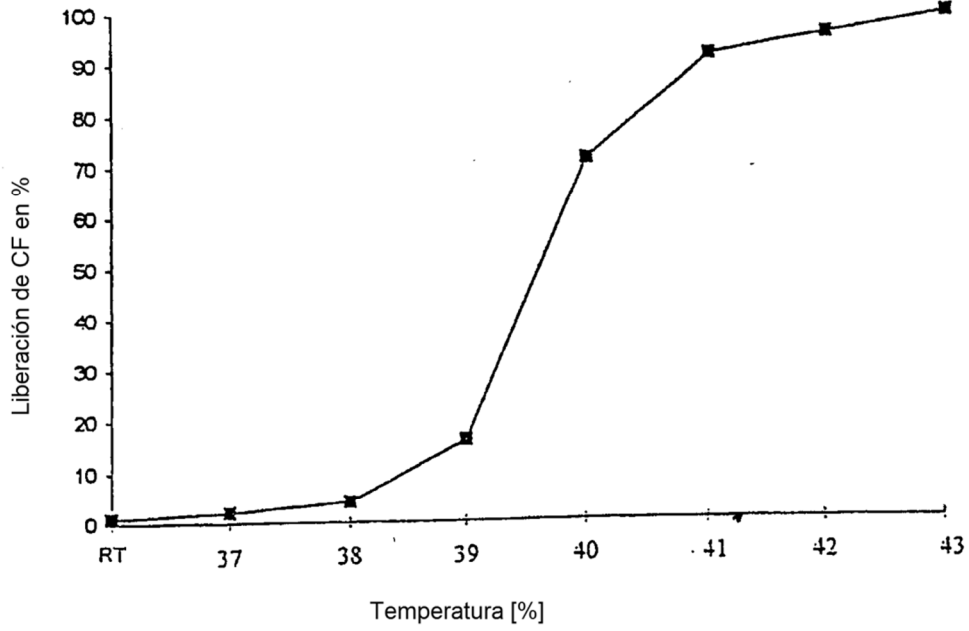
25 Junto a la microscopía vital se ha consagrado también el procedimiento de la medición por MRT según el modelo de Chamber (Pahernik y colaboradores 1999). En este caso se pueden registrar imágenes por MRT de un modo análogo a la microscopía.

30 Los valores obtenidos de la liberación de CF in vitro se muestran en la Figura 1. Además, se muestra en la Figura 2 la influencia sobre la temperatura de liberación de unos liposomas con DPPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC por variación de la proporción de DSPC a costa de la del DPPC. Se muestra en la Figura 3 el mejoramiento de la liberación de CF a partir de unos liposomas con DPPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC por elevación de la proporción de DPPG<sub>2</sub> a costa de la del DPPC (proporción constante de DSPC de 20 %). Además de esto se muestra en la Figura 4 una espectroscopia por correlación de fotones de unos liposomas con DPPG<sub>2</sub>/DSPC/DPPC.

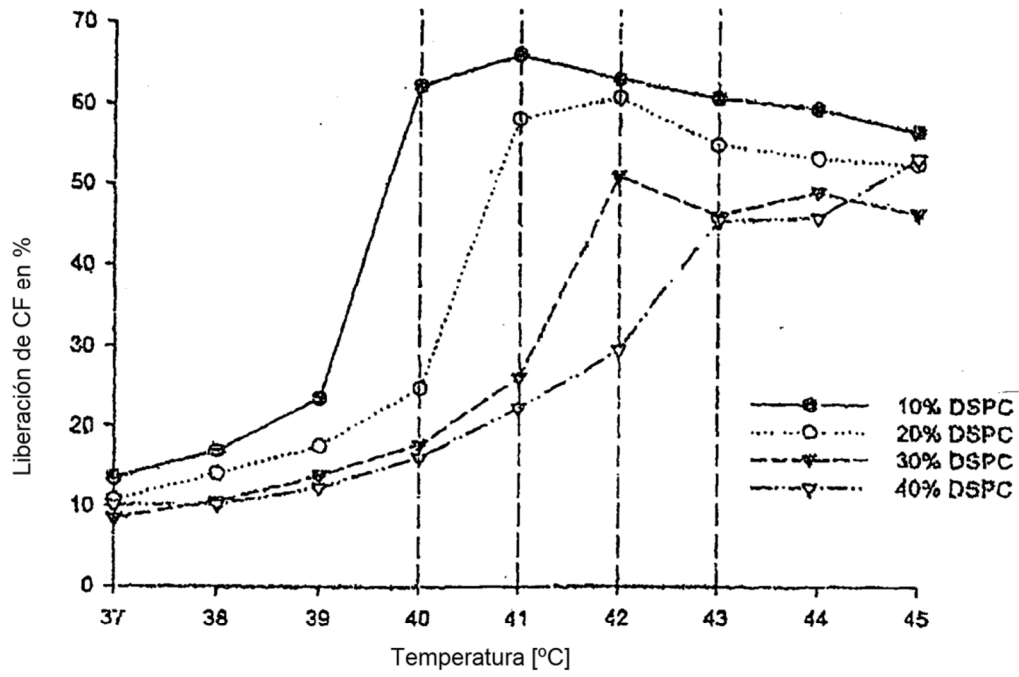
## REIVINDICACIONES

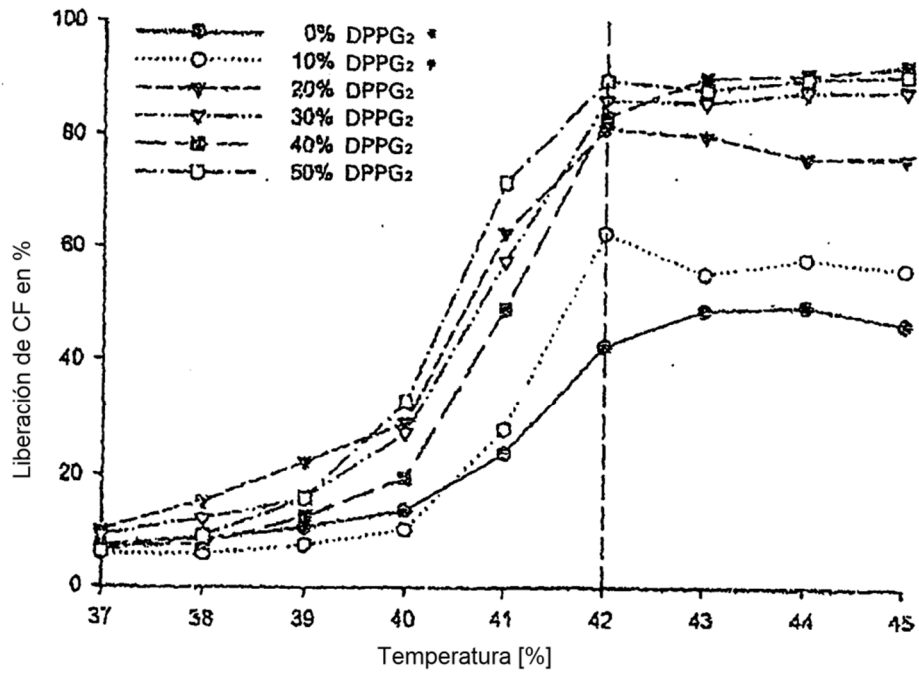
1. Liposoma termolábil con temperatura de liberación regulada para el contenido del liposoma, caracterizado por que  
 5 él está formado en lo esencial a base de por lo menos una fosfatidilcolina con una temperatura de transformación principal situada en el intervalo de 0 a 80 °C y de más que 15 hasta 70 % en peso de un fosfatidiloligoglicerol y por que él no contiene nada de colesterol.
2. Liposoma de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que  
 10 él contiene por lo menos una fosfatidilcolina, que está seleccionada entre el conjunto que se compone de 1-palmitoil-2-olioilglicero-3-fosfocolina, 1-estearoil-2-olioil-3-fosfocolina, 1-palmitoil-2-lauroilglicero-3-fosfocolina, 1-behenoil-2-olioilglicero-3-fosfocolina, 1-estearoil-2-lauroilglicero-3-fosfocolina, 1,3-dimiristoilglicero-2-fosfocolina, 1,2-dimiristoilglicero-3-fosfocolina, 1-palmitoil-2-miristoilglicero-3-fosfocolina, 1-estearoil-2-miristoilglicero-3-fosfocolina, 1-miristoil-2-palmitoilglicero-3-fosfocolina, 1,3-palmitoilglicero-2-fosfocolina, 1,2-dipalmitoilglicero-3-fosfocolina, 1-miristoil-2-estearoilglicero-3-fosfocolina, 1-estearoil-3-miristoilglicero-2-fosfocolina, 1-estearoil-2-palmitoilglicero-3-fosfocolina, 1-palmitoil-2-estearoilglicero-3-fosfocolina, 1,3-diestearoilglicero-2-fosfocolina, 1,2-diestearoilglicero-3-fosfocolina, 1,2-diarraquinoilglicero-3-fosfocolina, 1,2-dibehenoilglicero-3-fosfocolina y 1,2-dilignoceroilglicero-3-fosfocolina.
3. Liposoma de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que  
 20 como fosfatidiloligoglicerol contiene el dipalmitoilfosfogliceroglicerol.
4. Liposoma de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que  
 en lo esencial él se compone de 20 a 75 % de dipalmitoillecitina (DPPC), de 10 a 25 % de diestearoillecitina (DSPC) y desde más de 15 hasta 50 % de dipalmitoilfosfogliceroglicerol (DPPG2).
5. Liposoma de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que  
 25 adicionalmente él contiene hasta 15 % de por lo menos una alquifosfocolina.
6. Liposoma de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que  
 30 él contiene de 10 a 15 % de por lo menos uno de los compuestos hexadecilfosfocolina, oleoilfosfocolina o éterlisolecitina.
7. Liposoma de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que  
 35 él contiene una sustancia activa o/y una sustancia de marcación.

Liberación de CF después de una incubación durante 5 minutos









\*  $\Delta$  'Ejemplo comparativo

Distribución(es) de tamaños

