(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 632 506**

(51) Int. CI.:

A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2009 PCT/GB2009/000332**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2009 WO09098469**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2009 E 09708409 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2254600**

(54) Título: **Composiciones novedosas y usos de las mismas**

(30) Prioridad:

06.02.2008 GB 0802148
06.02.2008 GB 0802149
06.02.2008 GB 0802150

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.09.2017

(73) Titular/es:

BIOSUSPENSIONS LIMITED (100.0%)
56 Charnwood Road Shepshed
Leicestershire LE12 9NP, GB

(72) Inventor/es:

HAWKINS, JOHN

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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

Composiciones novedosas y usos de las mismas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a sistemas de suspensión estructurados, que son particularmente adecuados para uso farmacéutico, veterinario y analítico.

La invención es especialmente relevante en cuanto a sistemas de tensioactivo estructurados acuosos que pueden suspender materiales activos farmacéuticos y veterinarios para uso interno. Es adecuada para preparaciones destinadas a la administración oral, parenteral o pulmonar y también para alimentación y bebidas que comprenden una fase líquida que contiene sólidos suspendidos.

La invención también es relevante generalmente en cuanto a la suspensión de sólidos o líquidos inmiscibles en agua en tensioactivos estructurados acuosos, por ejemplo en preparaciones de limpieza industriales o para el hogar, formulaciones para el cuidado personal, y también para aplicaciones agrícolas u hortícolas, especialmente donde no son deseables tensioactivos fuertemente ionizados.

Antecedentes

Los medicamentos orales están habitualmente en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas, a pesar del hecho de que mucha gente, especialmente los niños, las personas mayores y determinadas personas con disfagia, tienen dificultades tragándolos. Es probable que la mayoría de la gente prefiera tomar medicinas en forma de un líquido de sabor agradable, si estuvieran disponibles en una forma de este tipo. Los medicamentos parenterales, incluyendo preparaciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales deben administrarse normalmente en forma líquida, lo que produce graves problemas, restringiendo el uso de muchos productos. También se administran una variedad de preparaciones inhaladas en forma líquida, usando una gama de dispositivos presurizados y nebulizadores.

El principal motivo por el que no están disponibles más medicinas en forma líquida es que la mayoría son insolubles, o solo moderadamente solubles, en agua o cualquier otro disolvente aceptable. Para administrarse como líquidos tendrían que suspenderse. Sin embargo, las suspensiones medicinales experimentan sedimentación cuando están en reposo, lo que conduce a un riesgo de sobredosis o dosis insuficiente, si no se cumplen completamente las instrucciones de agitar la botella vigorosamente.

Un problema adicional es que solo pueden suspenderse concentraciones relativamente bajas de sólidos, sin que el producto se vuelva viscoso de manera inaceptable. Por estos motivos el uso de suspensiones orales se ha limitado en gran medida a la medicina pediátrica, en la que puede requerirse solo una fracción de la dosis adulta. Por tanto, por ejemplo, las suspensiones de paracetamol se usan ampliamente para el tratamiento de lactantes, pero no está disponible un equivalente para adultos. Además, por motivos similares, muchas preparaciones parenterales deben administrarse en volúmenes mayores a los deseados durante tramas de tiempo más largas de lo deseable, para lograr el intervalo de dosificación terapéutica necesario del fármaco.

Los intentos para resolver el problema de dispersar productos farmacéuticos en agua han implicado habitualmente hasta ahora el uso de espesantes (por ejemplo gomas o polímeros) para aumentar la viscosidad del medio líquido. Los espesantes solo retardan la sedimentación. No proporcionan suspensiones estables. Por tanto, por ejemplo, las suspensiones pediátricas de paracetamol, aunque son muy viscosas, no son estables.

La única alternativa al uso de viscosificantes para la suspensión de productos farmacéuticos ha sido elaborar dispersiones coloidales. Estas últimas contienen partículas de aproximadamente 1 micrómetro o más pequeñas, que se evita que sedimenten mediante movimiento browniano. Tales sistemas no pueden dispersar partículas relativamente gruesas. Puesto que las partículas coloidales tienden a aumentar en tamaño con el tiempo mediante maduración de Ostwald y/o aglomeración, las suspensiones coloidales son propensas a experimentar sedimentación.

En contraste con lo anterior, los sistemas de suspensión estructurados dependen de las propiedades reológicas del medio de suspensión para inmovilizar las partículas, independientemente del tamaño. Esto requiere que el medio de suspensión presente un límite de fluencia, que sea mayor que la fuerza de sedimentación o flotación ejercida por las partículas suspendidas, pero lo suficientemente bajo para permitir que el medio fluya bajo tensiones externamente impuestas, tales como vertido y agitación, como un líquido normal. La estructura se reforma lo suficientemente rápido como para evitar la sedimentación, una vez ha cesado la agitación producida por el esfuerzo externo. Los únicos sistemas estructurados, lo suficientemente eficaces para haber encontrado una aplicación extendida, se han basado en mesofases de tensioactivo acuosas.

Los términos “sistema estructurado”, “sistema de tensioactivo estructurado”, “sistema de suspensión estructurado” tal como se usan de manera intercambiable en el presente documento significan una composición que comprende agua, tensioactivo y cualquier agente estructurante requerido para conferir propiedades de suspensión al tensioactivo. Estos componentes forman juntos una mesofase, o una dispersión de una mesofase en un medio

acuoso continuo, que tiene la capacidad de suspender partículas no coloidales, insolubles en agua, mientras el sistema está en reposo, sin sedimentación.

Los tensioactivos estructurados generalmente comprenden una fase Lα, en la que se disponen bicapas de tensioactivo con los "grupos de cola" hidrófobos del tensioactivo en el interior y los "grupos de cabeza" hidrófilos en el exterior de la bicapa. Las bicapas se encuentran en una disposición paralela o concéntrica, habitualmente alternando con capas de un medio acuoso.

Las fases Lα se denominan a veces en la técnica fases G. Se caracterizan normalmente por las texturas observadas bajo el microscopio polarizante y/o por difracción de rayos X de ángulo pequeño, que muestran habitualmente picos indicativos de simetría laminar, por ejemplo el primer, el segundo y a veces picos de orden mayor con un espaciamiento d en una razón integral simple 1:2:3. El espaciamiento d viene dado por la fórmula $2\pi/Q$, en la que Q es el vector de transferencia de momento.

Los sistemas de suspensión estructurados normalmente comprenden fases laminares dispersas, esferulíticas y/o laminares expandidas. Las fases laminares dispersas son sistemas de dos fases, en los que los dominios de una fase laminar están dispersos en, o entremezclados con, una fase acuosa para formar un gel. Se describen en el documento EP 0 086 614.

Las fases esferulíticas comprenden cuerpos esferoidales, habitualmente denominados en la técnica esferulitas, con una estructura de tipo cebolla que comprende cubiertas concéntricas de tensioactivo. Las esferulitas tienen habitualmente un diámetro en el intervalo de 0,1 a 15 micrómetros y están dispersas en una fase acuosa en la manera de una emulsión clásica, pero interactuando para formar un sistema estructurado. Los sistemas esferulíticos se describen en más detalle en el documento EP 0 151 884.

El tercer tipo de sistema estructurado es la fase Lα expandida, que es una única fase que tiene un espaciamiento d más amplio que la fase Lα convencional. Las fases Lα convencionales, contienen del 60 al 75% en peso de tensioactivo y tienen un espaciamiento d de 4 a 7 nanómetros. Los intentos de suspender sólidos en fases de este tipo dan como resultado pastas rígidas que o bien no pueden verterse, o bien son inestables o ambas. Las fases Lα expandidas tienen un espaciamiento d mayor de 8, por ejemplo de 10 a 100 nanómetros. Pueden prepararse añadiendo electrolito a tensioactivos acuosos a concentraciones por debajo de las requeridas para formar una fase Lα normal. Las fases Lα expandidas se describen en más detalle en el documento EP 0 530 708.

La mayoría de los tensioactivos estructurados requieren la presencia de un agente estructurante, así como un tensioactivo y agua con el fin de formar sistemas que puedan suspender sólidos. El término "agente estructurante" se usa en el presente documento para describir cualquier no tensioactivo que puede, cuando está disuelto en agua, interaccionar con el tensioactivo para formar o potenciar (por ejemplo aumentar el límite de fluencia de) un sistema estructurado. Normalmente es un tensioactivo-desolubilizador, por ejemplo un electrolito. Sin embargo, determinados tensioactivos relativamente hidrófobos tales como alquilbencenosulfonato de isopropilamina son autoestructurantes, y pueden suspender sólidos en ausencia de cualquier agente estructurante. Los sistemas autoestructurantes se describen en el documento EP 0 414 549.

El documento WO 01/00788 describe el uso de hidratos de carbono tales como azúcares y alginatos como defloculantes en composiciones de tensioactivo estructuradas. Estas últimas comprenden tensioactivo, agua y electrolito en proporciones adaptadas para formar sistemas de tensioactivo estructurados de dos fases floculados en ausencia del hidrato de carbono.

El uso de polímeros defloculantes para preparar sistemas Lα estructurados transparentes esferulíticos u otros sistemas Lα estructurados dispersos, reduciendo las esferulitas u otros dominios Lα hasta un tamaño por debajo de la longitud de onda de la luz visible, se ha descrito en el documento WO 00/63079. Este último también describe el uso de azúcar para modificar el índice de refracción de la fase acuosa como un medio alternativo de obtener líquidos transparentes.

A partir del documento WO 01/05932 se conoce que los hidratos de carbono pueden interaccionar con tensioactivos para formar estructuras de suspensión. Tales sistemas presentan generalmente incluso mayores espaciamientos d que las fases Lα expandidas estructuradas como electrolito, descritas en el documento EP 0 530 708. Los espaciamientos d de los sistemas estructurados como azúcar, descritos en el documento WO 01/05932, son normalmente mayores de 15 nm, y pueden ser, por ejemplo, tan grandes como 50 nm. Tales sistemas son generalmente transparentes o translúcidos.

Además de su uso para suspender partículas dispersas, pueden usarse los sistemas estructurados en formulaciones líquidas que carecen de sólidos, tal como se enseña en el documento US 4.244.840, por ejemplo para modificar la reología y/o aspecto de la composición.

Varias de las publicaciones anteriores han sugerido el uso de tensioactivos estructurados para suspender componentes farmacéuticos para aplicación tópica. Sin embargo ninguno de los sistemas estructurados descritos hasta ahora ha mostrado ser aceptable para la industria farmacéutica para medicinas para uso interno.

Los únicos sistemas estructurados que han encontrado aplicación práctica lo han hecho en detergentes para ropa, limpiadores de superficies duras y formulaciones para el cuidado personal tales como champús. Estos se basan en gran medida en tensioactivos aniónicos, y especialmente sulfonatos y sulfatos, que forman fácilmente estructuras de suspensión, pero que no son aceptables para la administración oral.

Los tensioactivos aprobados para uso farmacéutico y alimentario son casi exclusivamente no iónicos y no forman fácilmente sistemas estructurados. Un problema con los tensioactivos no iónicos es la inestabilidad a alta temperatura de las mesofases laminares.

El documento WO2005007133 se refería al uso de sistemas estructurados no iónicos para suspender diversos principios activos, incluyendo productos farmacéuticos y describía una suspensión de paracetamol, que podría contener hasta el 20% de paracetamol. Sin embargo la formulación requería la presencia del 15% en peso de tensioactivo, lo que es indeseablemente alto para un producto destinado para uso interno, particularmente puesto que el sistema de tensioactivo contiene altos niveles de etoxilato. La composición tiene un sabor amargo desagradable y de alguna manera es físicamente agresiva con los sistemas biológicos. Como la mayoría de suspensiones convencionales con alta carga de material activo, la formulación es demasiado viscosa para una dispensación conveniente.

La memoria descriptiva enseña que al menos el 30% de los grupos de cadena doblada son esenciales para la estabilidad a alta temperatura. Los únicos compuestos con grupos de cadena doblada, tal como se definen en el documento WO2005007133, que están aceptados para uso farmacéutico son compuestos de oleilo, que pueden dar lugar a sabores y olores rancios cuando está en reposo. Los altos niveles de oleato en productos destinados a ingestión oral requieren generalmente la inclusión de antioxidantes. La definición de “cadena doblada” excluye grupos poliinsaturados, tales como grupos linolenilo y otros grupos omega 3 que podrían ser preferibles frente a oleilo.

Como resultado de estos problemas, y a pesar de las deficiencias obvias de los métodos existentes, los sistemas estructurados no han encontrado todavía una aplicación en la industria farmacéutica.

Sumario de la invención

Los inventores han descubierto que una mezcla de un éster de azúcar o glicósido de triterpenoide (saponina) que tiene un HLB relativamente alto (por ejemplo por encima de 10) con una proporción minoritaria de un ácido graso forma un sistema únicamente robusto, de baja viscosidad con propiedades de suspensión a niveles de tensioactivo sustancialmente reducidos, en comparación con la técnica anterior. El sistema novedoso es insípido y autoestructurante en agua, pero tolera la presencia de altos niveles de azúcar, si se desea esto último, por ejemplo para enmascarar cualquier sabor desagradable de los sólidos suspendidos, o aumentar el límite de fluencia.

Por “HLB” quiere decirse el equilibrio hidrófilo-lipófilo con respecto a un tensioactivo. El HLB puede medirse usando métodos bien conocidos en la técnica, véase por ejemplo el procedimiento experimental de Griffins, el procedimiento numérico de Griffins y el número de agua de Greenwalds proporcionado en: ‘Guide To The Surfactants World’, X. Domingo, Ed. Proa., Barcelona, España (1995) ISBN 84-8256-096-4, páginas 225-233.

Los inventores han descubierto además que, en ausencia sustancial de tensioactivo etoxilado, es posible formular productos estables a alta temperatura que pueden formar suspensiones que pueden verterse de principios activos farmacéuticos con tensioactivos farmacológicamente aceptables sin el uso de cadenas dobladas, tales como grupos oleilo, al contrario de las enseñanzas del documento WO2005007133. Tales productos pueden prepararse a niveles de tensioactivo reducidos en comparación con la técnica anterior y a una viscosidad menor. También tienen un sabor sustancialmente mejorado.

En particular, los inventores han descubierto que una mezcla de un éster de azúcar o glicósido de triterpenoide (saponina) que tiene un HLB relativamente alto (por ejemplo por encima de 10) con una proporción minoritaria de un ácido graso forma un sistema únicamente robusto, de baja viscosidad con propiedades de suspensión, que es insípido y autoestructurante en agua, pero que tolera la presencia de altos niveles de azúcar, si se desea esto último, por ejemplo para enmascarar cualquier sabor desagradable de los sólidos suspendidos.

Un primer aspecto de la invención proporciona, por tanto, un sistema de tensioactivo estructurado que comprende agua y desde 0 hasta la saturación de azúcar, junto con tensioactivo suficiente para formar una estructura que puede suspender sólidos, caracterizada porque el tensioactivo comprende una mezcla de:

(i) una porción mayoritaria de al menos un éster de azúcar y/o un glicósido de triterpenoide (saponina), teniendo un HLB mayor de 10; y

(ii) una porción minoritaria de al menos un ácido graso y/o lecitina.

La invención proporciona además un sistema de tensioactivo estructurado acuoso, no iónico, que carece sustancialmente de tensioactivo alcoxilado y en el que al menos el 75% en peso de los grupos hidrófobos son grupos alquilo o alquenilo grasos saturados y/o poliinsaturados. Por tanto, en una realización preferida, la invención

proporciona un sistema de tensioactivo estructurado acuoso, no iónico tal como se mencionó anteriormente, que comprende agua y desde 0 hasta la saturación de azúcar, junto con tensioactivo suficiente para formar una estructura que puede suspender sólidos, caracterizada porque el tensioactivo comprende una mezcla de una porción mayoritaria de al menos un éster de azúcar o saponina que tiene un HLB mayor de 10 y una porción minoritaria de al menos un ácido graso.

Tal como se indicó anteriormente, por el término “sistema de tensioactivo estructurado” se incluyen composiciones que comprenden agua, tensioactivo y cualquier agente estructurante requerido para conferir propiedades de suspensión al tensioactivo. Estos componentes forman juntos una mesofase, o una dispersión de una mesofase en un medio acuoso continuo, que tiene la capacidad de suspender partículas no coloidales, insolubles en agua, mientras el sistema está en reposo, sin sedimentación. Por “sin sedimentación” quiere decirse que menos del 1% en peso de las partículas suspendidas sedimentan cuando la composición se almacena a temperatura ambiente durante dos meses, preferiblemente menos del 0,5% o el 0,1 %, y lo más preferiblemente sin sedimentación alguna (es decir el 0%). Ventajosamente, tales niveles de sedimentación se logran durante un periodo más largo de dos meses, por ejemplo, al menos tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses o más. Cuando se ha producido algún grado de sedimentación, puede sacudirse la composición (por ejemplo, agitarse) para colocar el material sedimentado de nuevo en la suspensión.

Por tanto, la invención proporciona composiciones de tensioactivo acuosas adecuadas para uso farmacéutico y/o veterinario, que pueden retener partículas en suspensión insolubles en agua durante periodos prolongados.

En una realización, el sistema de tensioactivo estructurado es no iónico, es decir los componentes de tensioactivo del sistema son no iónicos.

En la siguiente descripción de la invención, a no ser que se declare lo contrario, la divulgación de valores alternativos para el límite superior o inferior del intervalo permitido de un parámetro, junto con una indicación de que uno de dichos valores es más altamente preferido que el otro, debe interpretarse como una declaración implícita de que cada valor intermedio de dicho parámetro, que se encuentra entre el más preferido y el menos preferido de dichas alternativas, se prefiere en sí mismo con respecto a dicho valor menos preferido y también con respecto a cada valor que se encuentra en dicho valor menos preferido y dicho valor intermedio.

Las composiciones (es decir sistemas de tensioactivo estructurados) de la invención comprenden tensioactivo total suficiente para formar un sistema de tensioactivo estructurado estable con cualquier agente estructurante presente. Esto requiere normalmente más del 1% (por ejemplo más del 1,5 %), preferiblemente más del 5%, más preferiblemente más del 7%, lo más preferiblemente más del 8% en peso de tensioactivo total basándose en el peso total del sistema de tensioactivo estructurado. Mezclas de éster de azúcar con ácido graso, en ausencia de agente estructurante, forman generalmente de estructuras a concentraciones mayores, por ejemplo mayores del 8,5%, más preferiblemente mayores del 9%, lo más preferiblemente mayores del 10%, basándose en la mezcla de tensioactivo y agua. Incluso en estos altos niveles las mezclas preferidas proporcionan suspensiones altamente móviles. En presencia de agente estructurante de azúcar, se observa estructuración de la mezcla éster de azúcar y ácido graso a concentraciones menores, siendo las concentraciones de tensioactivo mínimas menores cuanto mayores son los niveles de azúcar.

El nivel de tensioactivo mínimo para cualquier sistema dado puede determinarse generalmente midiendo la viscosidad del sistema mientras se aumenta progresivamente la concentración de tensioactivo. La viscosidad muestra un aumento lineal llano hasta que se observa un punto de inflexión, tras lo cual aumenta más marcadamente. Los sistemas de suspensión se obtienen a concentraciones, como porcentaje en peso de tensioactivo total basándose en el peso de tensioactivo, agua y agente estructurante, que están por encima de las correspondientes al punto de inflexión, a continuación en el presente documento denominadas “c_i”. Las concentraciones de tensioactivo son preferiblemente el mínimo que proporcionará un límite de fluencia adecuado. Niveles mayores de tensioactivo son generalmente clínicamente indeseables y tienden a proporcionar viscosidades mayores. Se prefieren las concentraciones de tensioactivo de hasta el (c_i +5)%, más preferiblemente hasta el (c_i +4)%, lo más preferiblemente hasta el (c_i +3)%. Para garantizar un límite de fluencia adecuado, la concentración es preferiblemente más del (c_i +0,1)%. Ventajosamente, la concentración está entre el (c_i +0,25)% y el (c_i +0,75)%, más preferiblemente entre el (c_i +0,4)% y el (c_i +0,6)%, y lo más preferiblemente aproximadamente el (c_i +0,5)%.

La concentración de tensioactivo que corresponde al punto de inflexión puede determinarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por tanto, la determinación de un punto de inflexión implica aumentar progresivamente la variable independiente seleccionada mientras se mide y representa el parámetro dependiente.

Para mezclas de un éster de azúcar con un éster de sorbitano, el tensioactivo total puede ser menos del 5%, todavía más preferiblemente menos del 4%, lo más preferiblemente menos del 3% en peso de la composición.

Las mezclas preferidas de éster de azúcar con ácido graso, en ausencia de agente estructurante, generalmente forman estructuras a mayores concentraciones, por ejemplo mayores del 6%, más preferiblemente mayores del 8% lo más preferiblemente mayores del 10%, basándose en la mezcla de tensioactivo y agua. Incluso a estos altos niveles las mezclas preferidas proporcionan suspensiones altamente móviles.

En presencia de agente estructurante de azúcar, puede observarse estructuración de la mezcla de éster de azúcar y ácido graso a concentraciones menores, por ejemplo por debajo del 3% en peso de la mezcla de tensioactivo y agua, siendo las concentraciones de tensioactivo mínimas menores cuanto mayores son los niveles de azúcar. A concentraciones de azúcar en o cerca de la saturación, se prefiere que la concentración de tensioactivo mínima sea al menos el 3%, preferiblemente al menos el 5%, más preferiblemente al menos el 7%, lo más preferiblemente al menos el 9% basándose en el peso total de tensioactivo y agua.

El componente de tensioactivo de las composiciones de la invención comprende una porción mayoritaria de al menos un éster de azúcar o glicósido de triterpenoide, que tiene un HLB mayor de 10, y una porción minoritaria de al menos un ácido graso.

Por “porción mayoritaria” y “porción minoritaria” quiere decirse que el componente de tensioactivo comprende más del/de los éster(es) de azúcar(es) o glicósido de triterpenoide que del/de los ácido(s) graso(s) (medido como un % en peso).

La porción mayoritaria tiene un HLB mayor de 10, preferiblemente mayor de 12, lo más preferiblemente mayor de 14, pero preferiblemente menor de 30, más preferiblemente menor de 20, lo más preferiblemente menor de 17. La porción mayoritaria de alto HLB constituye preferiblemente al menos el 10%, más preferiblemente al menos el 30%, todavía más preferiblemente al menos el 50%, lo más preferiblemente al menos el 60% en peso del tensioactivo total.

En una realización, la porción mayoritaria que tiene un HLB mayor de 10 es un éster de azúcar.

El término éster de azúcar incluye ésteres grasos de sacarosa saturados e insaturados. Los ésteres adecuados incluyen octanoatos, decanoatos, lauratos, miristatos, palmitatos, estearatos, behenatos, oleatos, linoleatos, linolenatos, erucatos y mezclas de los mismos. Los ésteres de alquilo de bajo peso molecular, tales como laurato de sacarosa, tienen un sabor ligeramente jabonoso, pero los ésteres de mayor peso molar, tales como estearato y oleato son esencialmente insípidos. A menudo se prefieren las mezclas que comprenden los homólogos superiores con una cantidad minoritaria de los homólogos inferiores para mejor solubilidad combinada con un sabor adverso insignificante.

El azúcar es preferiblemente un azúcar monosacárido, más preferiblemente, disacárido, lo más preferiblemente sacarosa, pero podría ser por ejemplo fructosa, maltosa, glucosa o azúcar invertido. Otros azúcares, que podrían usarse pero que probablemente no son comercialmente atractivos, incluyen, por ejemplo, manosa, ribosa, galactosa, lactosa, alosa, altrosa, talosa, gulosa, idosa, arabinosa, xilosa, lixosa, eritrosa, treosa, acrosa, ramnosa, fucosa, gliceraldehído, estaquiosa, agavosa y celobiosa o un tri- o tetrasacárido.

Los tensioactivos preferidos pueden comprender oleato de sacarosa, pero comprenden preferiblemente un éster de sacarosa de un ácido graso saturado o poliinsaturado que tiene al menos 8 átomos de carbono, preferiblemente más de 10 átomos de carbono, pero menos de 33, preferiblemente menos de 20, más preferiblemente menos de 18 átomos de carbono, tales como laurato de sacarosa, estearato de sacarosa y/o linolenato de sacarosa.

El éster de azúcar (por ejemplo, sacarosa) constituye preferiblemente al menos el 10%, más preferiblemente al menos el 30%, todavía más preferiblemente al menos el 50%, lo más preferiblemente al menos el 60% en peso del tensioactivo total.

Se prefieren particularmente los ésteres de sacarosa que consisten sustancialmente en monoéster.

En una realización alternativa preferida, la porción de tensioactivo de alto HLB (es decir >10) es un glicósido de triterpenoide (saponina), tal como extracto de corteza de quillay. Las saponinas adecuadas están comercialmente disponibles de: Guinness Chemical Products Ltd, Londres, RU.

El componente de tensioactivo de los sistemas de tensioactivo estructurados de la invención comprende además un ácido graso o lecitina como una porción minoritaria.

Esta porción minoritaria es preferiblemente un tensioactivo no iónico de bajo HLB. Por “de bajo HLB” quiere decirse que la porción minoritaria tiene un HLB menor de 10, preferiblemente menor de 8, más preferiblemente menor de 7, lo más preferiblemente menor de 5. El tensioactivo de bajo HLB tiene habitualmente un HLB mayor de 1, preferiblemente mayor de 2, lo más preferiblemente mayor de 3. El tensioactivo de bajo HLB puede comprender un éster de azúcar de bajo HLB. Sin embargo las mezclas de tensioactivo que consisten en su totalidad en ésteres de azúcar tienden a ser inaceptablemente viscosas. Para evitar esto se prefiere usar ésteres de azúcar de alto HLB junto con tensioactivos de bajo HLB con menos grupos hidrófilos voluminosos.

En una realización, la porción minoritaria comprende o consiste en un ácido graso.

El ácido graso puede ser monoinsaturado, saturado o poliinsaturado, teniendo al menos 8, preferiblemente al menos 10, más preferiblemente al menos 12 átomos de carbono, pero menos de 25, más preferiblemente menos de 20, lo más preferiblemente menos de 18 átomos de carbono, tales como ácido decanoico, láurico, mirístico, palmítico,

esteárico, araquidónico, behénico, oleico, palmitoleico, linoleico, linolénico, ricinoleico, erúcico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico o mezclas de los mismos, tal como las mezclas obtenidas mediante la saponificación de aceite de coco, aceite de palma, y/o otros aceites vegetales, aceites de pescado, grasa de ballena o grasas animales. Se prefieren particularmente los ácidos omega 3 poliinsaturados.

Opcionalmente el tensioactivo puede comprender adicionalmente proporciones minoritarias, en relación con el ácido graso, de glicerilo no alcoxilado o monoésteres de sorbitano de los ácidos grasos mencionados anteriormente, y/o un alcohol graso.

El ácido graso, opcionalmente junto con cualquier otro tensioactivo de bajo HLB, constituye preferiblemente al menos el 5%, más preferiblemente al menos el 10%, todavía más preferiblemente al menos el 20%, lo más preferiblemente al menos el 30% en peso del tensioactivo total.

En una realización alternativa o adicional, la porción minoritaria comprende o consiste en lecitina. Por ejemplo, la lecitina puede estar presente a entre el 0,1% y el 1% en peso del tensioactivo total, preferiblemente entre el 0,1% y el 0,3%. Los expertos en la técnica apreciarán que la lecitina puede servir como estabilizador.

Los tensioactivos que constituyen el componente de tensioactivo del sistema de tensioactivo estructurado tienen preferiblemente un HLB medio mayor de 7, más preferiblemente mayor de 8, todavía más preferiblemente mayor de 9, lo más preferiblemente mayor de 9,5, pero menor de 13, más preferiblemente menor de 12, lo más preferiblemente menor de 11.

Los tensioactivos que constituyen el componente de tensioactivo del sistema de tensioactivo estructurado carecen sustancialmente de manera preferible grupos alcoxilo. Es decir, contienen un promedio de menos de1 grupo alcoxilo, preferiblemente menos de 0,5, más preferiblemente menos de 0,1, lo más preferiblemente menos de 0,01 grupos alcoxilo por molécula de tensioactivo.

El tensioactivo comprende preferiblemente menos del 30% de grupos alquenilo monoinsaturados, basándose en el número total de moles de grupos alquilo y alquenilo presentes, más preferiblemente menos del 25%, todavía más preferiblemente menos del 20%, incluso más preferiblemente menos del 10%, lo más preferiblemente menos del 1%.

Los sistemas de tensioactivo preferidos de la presente invención son autoestructurantes, sin embargo puede ser deseable la presencia de un agente estructurante para aumentar el límite de fluencia, mejorar el sabor de la composición o permitir el uso de niveles de tensioactivo reducidos.

Por “agente estructurante” se incluye cualquier no tensioactivo que pueda, cuando está disuelto en agua, interaccionar con tensioactivos para formar o potenciar (por ejemplo aumentar el límite de fluencia de) un sistema estructurado. Los agentes estructurantes a modo de ejemplo adecuados para su uso en los sistemas de tensioactivo estructurados de la invención incluyen electrolitos de tensioactivo-desolubilizante e hidratos de carbono solubles.

Puede producirse la inestabilidad si la concentración de tensioactivo total está demasiado cercana al límite de fase, por ejemplo tal como se indica por c_i. Por tanto, puede mejorarse a menudo la estabilidad aumentando el tensioactivo total. Sin embargo, los altos niveles de tensioactivo son a menudo indeseables, o bien por motivos clínicos, o bien para evitar altas viscosidades. Un efecto del agente estructurante es habitualmente disminuir la c_i, permitiendo la obtención de sistemas estables con menos tensioactivo

El agente estructurante consiste en o comprende preferiblemente un hidrato de carbono soluble en agua, especialmente un azúcar. El azúcar es preferiblemente un azúcar monosacárido o, más preferiblemente, disacárido, lo más preferiblemente sacarosa, pero podría ser por ejemplo fructosa, maltosa, glucosa o azúcar invertido. Otros azúcares que pueden usarse incluyen, por ejemplo, manosa, ribosa, galactosa, lactosa, alosa, altrosa, talosa, gulosa, idosa, arabinosa, xilosa, lixosa, eritrosa, treosa, acrosa, ramnosa, fucosa, estaquiosa, agavosa y celobiosa o un tri- o tetrasacárido.

En una realización, la concentración de azúcar total como agente estructurante es mayor del 10%, preferiblemente mayor del 30%, más preferiblemente mayor del 40%, en peso basándose en el peso total de la composición, y hasta, pero preferiblemente menor de, saturación. El punto de saturación puede determinarse usando métodos bien conocidos en la técnica.

Sin embargo, en una realización alternativa, el sistema de tensioactivo estructurado carece de azúcar.

Los sistemas de tensioactivo estructurados de la invención pueden comprender además uno o más electrolitos, por ejemplo para mejorar la estabilidad o, si se desea, por motivos clínicos. El electrolito podría ser, por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de sodio, cloruro de potasio, fosfato de sodio, citrato de sodio o cualquier otro electrolito que desolubiliza el tensioactivo. Los electrolitos son deseables a menudo en formulaciones parenterales, pero no tanto en preparaciones orales, debido al sabor. La cantidad de electrolito es preferiblemente menor del 10% p/p, más preferiblemente menor del 5%, incluso más preferiblemente menor del 2%, lo más preferiblemente menor del 1%. Para formulaciones parenterales, a menudo se desean niveles de electrolito por encima de 0,3, más preferiblemente

por encima de 0,5, lo más preferiblemente por encima del 0,8%, especialmente en torno al denominado clínicamente como “isotónico”. Por motivos de sabor se prefiere que las composiciones orales carezcan sustancialmente de electrolito.

En vez de, o además de, usar electrolito para mejorar la estabilidad, puede preferirse aumentar el HLB medio del tensioactivo, por ejemplo aumentando la proporción del ácido graso u otro tensioactivo de bajo HLB hasta que se obtiene una formulación estable. La cantidad óptima de electrolito y/o tensioactivo de bajo HLB puede determinarse haciendo adiciones por incrementos y midiendo el límite de fluencia, para determinar cuándo se obtiene el límite de fluencia máximo. Otra manera de mejorar la estabilidad es añadir una pequeña proporción de un tensioactivo más polar, tal como lecitina.

Puede producirse inestabilidad si la concentración de tensioactivo y o electrolito es demasiado alta, es decir demasiado cercana al límite de fase superior. Esto se manifiesta habitualmente como floculación. Pueden añadirse cantidades relativamente pequeñas de un hidrato de carbono tal como alginato o azúcar, tal como se enseña en el documento WO 01/00788, para que actúen como defloculante.

En vez de medir el límite de fluencia, o la viscosidad, se obtiene una rápida indicación de la cantidad óptima de agente estructurante, o tensioactivo, midiendo la conductividad. Esta disminuye habitualmente con la adición progresiva de electrolito o tensioactivo no iónico de bajo HLB, hasta un primer mínimo, situado dentro de una depresión poco profunda, y luego aumenta hasta un pico. Ocasionalmente se observa un aumento inicial en la conductividad antes de la caída hasta el primer mínimo. En cualquier acontecimiento el intervalo preferido está habitualmente dentro del +/-2%, preferiblemente el +/-1%, del primer mínimo de este tipo. Otra rápida indicación de la formación de un sistema estructurado es agitar aire en la composición y observar las burbujas, que no muestran tendencia a aumentar en un sistema estructurado. Para el fin de esta memoria descriptiva, “estable” indica que el sólido suspendido no sedimenta tras al menos dos meses de almacenamiento a temperatura ambiente (y preferiblemente tras seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente).

Las composiciones preferidas según la invención son esferulíticas. Una característica de las mezclas autoestructurantes preferidas de ácido graso y éster de azúcar en agua, en ausencia de azúcar es la presencia de numerosas esferulitas pequeñas, que tienen un diámetro en o cerca del poder de resolución del microscopio óptico. Los sistemas normalmente proporcionan dos picos aparentemente independientes cuando se examina mediante difracción de rayos X de ángulo pequeño, uno correspondiente a un espaciamiento d esferulítico normal de 7 a 9 nm y uno a un espaciamiento d mucho mayor de 20 a 30 nm. Se cree que esto último puede representar el espaciamiento entre esferulitas, indicando un alto grado de uniformidad en el tamaño y distribución de estas últimas.

Una característica de las composiciones que contienen niveles altos de azúcar es su espaciamiento de repetición inusualmente grande, que es mayor de 8 nm, preferiblemente mayor de 20 nm, más preferiblemente mayor de 60 nm, aún más preferiblemente mayor de 90 nm, lo más preferiblemente mayor de 100 nm, pero habitualmente menor de 500 nm, preferiblemente menor de 400 nm, lo más preferiblemente menor de 200 nm. El espaciamiento de repetición puede ser demasiado alto para resolver usando difracción de rayos X de ángulo pequeño, y puede, en algunos casos, medirse usando difracción de la luz o UV. Sin embargo, no se pretende excluir la posibilidad de que algunas composiciones de la invención puedan comprender fase laminar expandida, o características no laminares.

Los niveles de hidrato de carbono pueden ser lo suficientemente altos para inhibir el crecimiento microbiológico en el medio y suficientes para actuar como conservante biodegradable, no alergénico eficaz para la composición.

Generalmente no se requieren disolventes, tales como etanol, e hidrótropos para la estabilidad, pero pueden tolerarse habitualmente, en pequeñas cantidades, si se requieren por motivos funcionales. Si no se requieren, se prefiere que estén ausentes. Cuando están presentes, se prefiere que estén presentes en cantidades menores del 10% en peso de la formulación, más preferiblemente menores del 5%, aún más preferiblemente menores del 3%, lo más preferiblemente menores del 1%.

Sistemas de tensioactivo estructurados preferidos de la invención comprenden o consisten en los siguientes componentes:

(a) ácido oleico, estearato de sacarosa y agua;

(b) ácido oleico, estearato de sacarosa, sacarosa y agua;

(c) ácido oleico, estearato de sacarosa, agua y cloruro de sodio; y/o

(d) ácido oleico, estearato de sacarosa, sacarosa, agua y cloruro de sodio.

En alternativas a las realizaciones preferidas anteriores, puede usarse oleato de sacarosa o laurato de sacarosa en lugar de estearato de sacarosa y/o puede usarse ácido láurico en lugar de ácido oleico.

Ventajosamente, los sistemas de tensioactivo estructurados comprenden ácido oleico y estearato de sacarosa a una razón de peso entre 1,5:8,5 y 3,5:6,5, preferiblemente entre 1,5:8,5 y 2,5:7,5 y lo más preferiblemente

aproximadamente 2,8. Cuando esté presente, la sacarosa está preferiblemente a una concentración de hasta el 50% en peso, más preferiblemente desde el 10% hasta el 40% en peso, por ejemplo, el 20% en peso.

Los sistemas de tensioactivo estructurados de la invención pueden usarse para suspender una amplia variedad de medicamentos insolubles en agua o escasamente solubles en agua, que son, o pueden volverse, lo suficientemente estables químicamente en presencia del medio de suspensión acuoso. Puede suspenderse cualquier tamaño de partícula deseado, aunque materiales muy densos pueden requerir la selección de un sistema de suspensión con un alto límite de fluencia. Normalmente, los tamaños de partícula pueden ser mayores de 1 micrómetro, preferiblemente mayores de 20 micrómetros, lo más preferiblemente mayores de 100 micrómetros, pero habitualmente menores de 5 mm, más preferiblemente menores de 1 mm, lo más preferiblemente menores de 0,5 mm. La mayoría de partículas muestran una tendencia a la maduración de Ostwald en agua. Esto implica un aumento en el tamaño de partícula medio con el tiempo. Una característica de los sistemas de suspensión es que el tensioactivo tiende a inhibir el crecimiento de partículas. Además, cualquier crecimiento de partículas que se produce no desestabiliza, en general, el sistema.

Los sistemas de tensioactivo estructurados de la invención pueden usarse para suspender diversos materiales encapsulados o microencapsulados, o partículas inertes que tienen un material activo adsorbido sobre las mismas o absorbido en las mismas. El sistema también puede usarse para suspender gotitas de aceites o para suspender conjuntamente gotitas de aceite y partículas sólidas. El aceite puede contener medicamentos disueltos. Los sistemas estructurados también son útiles para modificar las propiedades reológicas de disoluciones acuosas de principios activos, en ausencia de líquidos o sólidos suspendidos.

Según su uso previsto, el producto puede contener opcionalmente otros componentes comunes adecuados para ese uso (tal como saborizantes, colorantes, conservantes, etc.).

Además de su uso para suspender productos farmacéuticos, los sistemas de la invención son útiles en la industria de alimentos y bebidas, por ejemplo, para suspender trozos de verduras o carnes sólidas en sopas o purés, o para suspender partículas de frutas en yogures o bebidas de fruta.

Un segundo aspecto de la invención proporciona el uso de un sistema de tensioactivo estructurado según el primer aspecto de la invención para suspender un principio activo farmacéutico o veterinario.

Por tanto, la invención proporciona además el uso de un sistema de tensioactivo estructurado según el primer aspecto de la invención para administrar un principio activo farmacéutico o veterinario al cuerpo humano o animal. Un aspecto relacionado de la invención proporciona un método de administración de un principio activo farmacéutico o veterinario al cuerpo humano o animal que comprende suspender el principio activo en un sistema de tensioactivo estructurado según el primer aspecto de la invención y después administrar el sistema de tensioactivo estructurado que comprende el principio activo al cuerpo humano o animal.

Un tercer aspecto de la invención una composición farmacéutica que comprende o consiste en un sistema de tensioactivo estructurado según el primer aspecto de la invención y un principio activo farmacéutico o veterinario (por ejemplo, un fármaco aprobado para uso médico o veterinario).

Los expertos en la técnica apreciarán que el principio activo puede seleccionarse del grupo que consiste en pequeños compuestos químicos (por ejemplo, menores de 1000 kDa, por ejemplo, menores de 500 kDa), proteínas y polipéptidos, ADN, oligonucleótidos, vectores, células, vacunas, nanopartículas y biomarcadores.

Ventajosamente, los sistemas de tensioactivo estructurados y composiciones de la invención tienen una viscosidad a temperatura ambiente (por ejemplo, 25ºC) de menos de 11 Pascal segundos, por ejemplo, menos de 10 Pascal segundos, 8 Pascal segundos, 6 Pascal segundos, 4 Pascal segundos o menos de 2 Pascal segundos.

Puede determinarse la viscosidad usando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, usando un reómetro de esfuerzo variable a temperatura normal (por ejemplo, 25ºC) y a una cizalladura definida (por ejemplo, 21 segundos recíprocos). Alternativamente, puede usarse un viscosímetro de Brookfield.

En una realización, la composición del tercer aspecto de la invención es una suspensión que puede verterse, que no sedimenta de un agente activo farmacéutico o veterinario en un sistema de tensioactivo estructurado según el primer aspecto de la invención.

Por “que puede verterse” quiere decirse que la composición del tercer aspecto de la invención tiene una viscosidad menor de 5 Pascal segundos a temperatura ambiente (por ejemplo, 25ºC), preferiblemente menor de 3 Pascal segundos, por ejemplo, menor de 2 Pascal segundos.

El principio activo es preferiblemente insoluble y/o particulado.

Por “insoluble” quiere decirse que el principio activo puede formar un “sistema disperso” (por ejemplo, los sólidos dan suspensiones, los líquidos dan emulsiones y los gases dan espumas).

Tal como se estudia anteriormente, puede suspenderse cualquier tamaño de partícula deseado, aunque materiales

muy densos pueden requerir la selección de un sistema de suspensión con un alto límite de fluencia. Normalmente, los tamaños de partícula pueden ser mayores de 1 micrómetro, preferiblemente mayores de 20 micrómetros, lo más preferiblemente mayores de 100 micrómetros, pero habitualmente menores de 5 mm, más preferiblemente menores de 1 mm, lo más preferiblemente menores de 0,5 mm.

Los ejemplos de principios activos que pueden administrarse usando los sistemas de tensioactivo estructurados y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a:

• Agentes antifúngicos incluyendo los adecuados para la administración oral: por ejemplo, griseofulvina,

• Agentes para el tratamiento de estados ortopédicos incluyendo preparaciones esteroideas: por ejemplo, cortisona

• Antifúngicos de azol, por ejemplo, tal como itraconazol y saperconazol

• Fármacos de baja solubilidad tales como inhibidores de la glicógeno fosforilasa, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de la hormona corticotrópica liberadora y antipsicóticos.

• Inhibidores de la proteasa antivíricos (por ejemplo, VIH): por ejemplo, saquinavir

• Agentes con propiedades que incluyen pero no se limitan a ansiolíticos, anticonvulsivos, hipnóticos, sedantes, miorrelajantes y propiedades amnésicas: por ejemplo, diazepam

• Inmunodepresores: por ejemplo ciclosporina A (CsA), un inmunodepresor poco soluble en agua Sandimmune Neoral® (ciclosporina A),

• Fármacos antirretrovíricos de la clase de inhibidores de la proteasa: Fortovase® (saquinavir), Norvir® (ritonavir),

• Coenzimas y agentes antivíricos

• Agentes usados en el tratamiento de edema asociado con insuficiencia cardíaca congestiva; por ejemplo, furosemida

• Antibióticos incluyendo los antibióticos de cefalosporina: por ejemplo, cefixima

• Fármacos usados para el tratamiento de la inflamación y el dolor provocado por artritis reumatoide: por ejemplo, ketoprofeno

• Fármaco antiparasítico usado frente a infecciones protozoicas, por ejemplo, tinidazol

• Fármacos que han mostrado tener potentes actividades analgésicas y antiinflamatorias: por ejemplo, paracetamol, aceclofenaco e ibuprofeno

• Agentes con aplicaciones hematológicas en el control de la coagulación sanguínea: por ejemplo, vitamina K3

• Fármacos anticancerígenos poco solubles en agua, por ejemplo, octaetilporfirina (OEP), mesotetrafenilporfirina (mTPP)

• Agentes antileucémicos: por ejemplo, 6-mercaptopurina

• Agentes que comprenden anticuerpo o anticuerpo que contiene conjugados: por ejemplo, Campath

• Quimioterápicos incluyendo por ejemplo Taxol (paclitaxel) y moléculas relacionadas denominadas de manera colectiva taxoides, taxinos o taxanos.

• Podofilotoxinas y sus derivados y análogos, por ejemplo, etopósido y tenipósido.

• Camptotecinas, incluyendo cualquier derivado y modificación a la estructura básica que mantienen la eficacia y conservan el carácter lipófilo de la molécula, por ejemplo, camptotecina, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocamptotecina, camptotecina-11 (“irinotecán”), topotecán.

• Antraciclinas lipófilas incluyendo los derivados con modificaciones lipófilas que incluyen sustituciones en el grupo hidroxilo de anillo o grupo amino de azúcar, por ejemplo, doxorrubicina (“Adriamycin”).

• Otros compuestos que son lipófilos o pueden hacerse lipófilos mediante modificaciones quimiosintéticas moleculares bien conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo mediante química combinatoria y mediante modelado molecular, y se toman de la siguiente lista: Taxotere, amonafida, iludina S, 6-hidroximetilacilfulveno briostatina 1, 26-succinilbriostatina 1, rizoxina de palmitoílo, DUP 941, mitomicina B, mitomicina C, porfiromicina, E09, penclomedina. Interferón α-2b, compuestos inhibidores de la angiogénesis, complejos hidrófobos de cisplatino tales como 2-hidrazino-4,5-dihidro-1H-imidazol con cloruro de platino y 5-hidrazino-3,4-dihidro-2H-pirrol con cloruro de platino.

• Vitamina A, vitamina E y sus derivados, particularmente succinato de tocoferol.

• Otros compuestos útiles en la invención incluyen: 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosurea ("carmustina" o "BCNU"), clorambucilo, melfalán, colchicinas, combretastatina, gammapentina, temozolamida, 5-fluorouracilo, doxorrubicina ("Adriamycin"), epirrubicina, idarrubicina, aclarrubicina, bisantreno (bis(2-imidazolin-2-ilhidrazona)-9, 10-antracenodicarboxaldehído, mitoxantrona, metotrexato, edatrexato, tripéptido de muramilo, dipéptido de muramilo, lipopolisacárdios, 9-b-d-arabinofuranosiladenina ("vidarabina") y su derivado 2-fluoro, resveratrol, ácidos transretinoicos y retinol, carotenoides y tamoxifeno.

• Otros compuestos útiles en la aplicación de esta invención incluyen: rizoxina de palmitoílo, DUP 941, mitomicina B, mitomicina C, penclomedina, interferón α-2b, dacarbazina, lonidamina, piroxantrona, antrapirazoles, bleomicina.

• Alcaloides de la vinca y sus análogos [vincristina, vinorelbina, vindesina, vintripol, vinxaltina, ancitabina], 6-aminocriseno y navelbina.

• Otros compuestos útiles en la aplicación de la invención son miméticos de taxol, eleuterobinas, sarcodictinas, discodermolidas y epotilonas.

• Fármacos poco solubles en agua tales como nifedipina.

• Agentes usados en el tratamiento de enfermedad vascular o hipertensión (presión sanguínea alta) o angina (dolor torácico): por ejemplo, felodipina.

Los expertos en la técnica apreciarán que las composiciones del tercer aspecto de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, administración oral, inhalación (es decir, pulmonar), parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, interperitoneal, rectal, vaginal, vejiga, intratumoral, peritumoral, tópica, ótica y ocular

Por ejemplo, los sistemas de tensioactivo estructurados y composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral, por vía bucal o por vía sublingual en forma de cápsulas, óvulos, elixires, disoluciones o suspensiones que pueden contener agentes saborizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada o controlada. Las composiciones de la invención también pueden administrarse mediante inyección intracavernosa.

En una realización del tercer aspecto de la invención, la composición es una composición nutricéutica, es decir, el agente activo es un alimento o complemento alimenticio que proporciona nutrición.

Las composiciones nutricéuticas a modo de ejemplo incluyen pero no se limitan a:

• Vitaminas lipófilas en vez de solubles en agua (incluyendo nutrientes para bebés)

• Formulaciones basadas en coloides para metales

• Fitoquímicos o fitonutrientes (moléculas bioactivas derivadas de plantas)

• sales de hierro insolubles tales como fosfatos de hierro

• Esteroles y/o ésteres de esterol con propiedades reductoras del colesterol

En una realización adicional del tercer aspecto de la invención, la composición es un producto de apoyo nutricional (por ejemplo, para su uso por personas que tienen dificultad para tragar, personas que tienen requisitos dietéticos específicos y/o personas que tienen necesidades dietéticas complementarias).

Por tanto, pueden proporcionarse suspensiones de nutrientes, opcionalmente adecuadas para la administración oral, parenteral o intestinal.

Por ejemplo, las suspensiones de nutrientes por vía oral pueden ser útiles para modificar la captación de lípidos (por ejemplo, véase Singh *et al.,* 2008, Prog Lipid Res, 14 de diciembre [publicación electrónica]).

Las suspensiones de nutrientes parenterales o intestinales pueden ser útiles para pacientes de cirugía general que requieren nutrición por vía intravenosa o bien porque su tubo gastrointestinal está bloqueado, es demasiado corto o está inflamado o bien porque no puede tolerar la administración por vía oral de nutrientes por otros motivos. Tales suspensiones también pueden ser útiles para pacientes que reciben quimioterapia, que puede conllevar a escaso apetito, mucositis y fallo gastrointestinal.

Las composiciones de apoyo nutricionales a modo de ejemplo incluyen pero no se limitan a las que comprenden:

• Sales insolubles

• Vitaminas solubles en grasa

• Preparaciones de fibras insolubles

• Preparaciones de macronutrientes poliméricas, intactas

Los sistemas de tensioactivo estructurados y composiciones de la invención también pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intraarticular, por vía intraarterial, por vía intraperitoneal, por vía intratecal, por vía intraventricular, por vía intraesternal, por vía intracraneal, por vía intramuscular, por vía intravesicular o por vía subcutánea, o pueden administrase mediante técnicas de infusión. Las composiciones pueden estar tamponadas adecuadamente (preferiblemente a un pH de desde 3 hasta 9), si es necesario.

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. La composición puede presentarse en envases de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo viales y ampollas selladas. Pueden preparase suspensiones de inyecciones extemporáneas a partir de comprimidos, gránulos y polvos estériles.

Los sistemas de tensioactivo estructurados y composiciones de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación y se administran de manera conveniente de un envase presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A3 o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA3), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El envase, bomba, pulverizador o nebulizador presurizados pueden contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitano.

Alternativamente, los sistemas de tensioactivo estructurados y composiciones de la invención pueden administrarse en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse por vía tópica en forma de una loción, crema o pomada. También pueden administrarse por vía ocular o por instalación en la vejiga.

En todavía una realización adicional del tercer aspecto de la invención, la composición es una preparación de asistencia sanitaria para animales.

Tales preparaciones pueden comprender un fármaco para la administración por vía oral, pulmonar, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, interperitoneal, rectal, vaginal, vejiga, intratumoral, peritumoral o tópica.

Alternativamente, la preparación puede ser una composición nutricéutica o composición de apoyo nutricional (tal como se describe anteriormente).

Un aspecto adicional de la invención proporciona un medio de contraste de obtención de imágenes que comprende un sistema de tensioactivo estructurado según el primer aspecto de la invención. Por tanto, la invención proporciona además el uso de los sistemas de tensioactivo estructurados descritos en el presente documento como medios de contraste de obtención de imágenes.

Los ejemplos de tales medios de contraste incluyen pero no se limitan a composiciones que comprenden:

• Agentes de contraste de imágenes que contienen coloides metálicos para la obtención de imágenes

• Reticulación química de cobre, bismuto y compuestos aportados a inmunoglobulinas (usados para elegir como diana isótopos de vida corta o estables de estos elementos a tejido específico para aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas)

• Sustancias radiofarmacéuticas de tomografía de emisión de positrones

Todavía un aspecto adicional de la invención proporciona un sistema de tensioactivo estructurado según el primer aspecto de la invención para su uso como matriz de soporte para el análisis de partículas que implica recogida de luz, incluyendo transmisión, contraste de fases, fluorescencia, vida de fluorescencia, bioluminiscencia, quimioluminiscencia, anisotropía, dispersión de la luz en la que la detección y análisis de partículas se permite por el paso de la matriz de soporte a través de canales fluídicos únicos o múltiples de dimensiones suficientes para mantener propiedades de tensioactivo estructuradas del sistema (incluyendo sistemas fluídicos y sistemas de barrido de película fina). Por ejemplo, la composición puede servir como matriz de soporte para el análisis de partículas mediante un citómetro de flujo modificado.

Preferiblemente, las partículas se analizan mediante microscopía de fluorescencia convencional.

Más preferiblemente, las partículas se analizan mediante microscopía de barrido láser confocal, microscopía de barrido láser confocal de excitación de múltiples fotones o microscopía de fluorescencia en la que los datos de imágenes recogidos se someten a procesamiento matemático (incluyendo deconvolución) para proporcionar información específica de la profundidad.

De manera conveniente, la luz se origina a partir de un constructo genéticamente codificado en una célula para

expresar una molécula fluorescente tal como células manipuladas para expresar una molécula fluorescente, por ejemplo proteína fluorescente verde y/o variantes espectrales y/o variantes de estabilidad de las mismas.

En una realización adicional preferida, el sistema de tensioactivo estructurado sirve como matriz de soporte para el análisis multidimensional de partículas, por ejemplo mediante obtención de imágenes en 3D (x,y,z), análisis de tiempo (cinético) y análisis lamda (espectral).

Alternativamente, el sistema de tensioactivo estructurado puede servir como matriz de soporte para el análisis cinético de partículas.

En una realización particularmente preferida del primer aspecto de la invención, se realiza el análisis de las partículas mediante selección de alto rendimiento.

En otra realización preferida, la matriz de soporte es para su uso en calibración, alineación óptica u orientación en metodologías que requieren la recogida de luz. Por ejemplo, el análisis puede ser para fines de calibración, determinación de la función de propagación de puntos y orientación de acontecimientos dentro de cortes ópticos de dos o más dimensiones.

En una realización alternativa preferida, la composición sirve como montante de partículas.

Un aspecto todavía adicional de la invención proporciona un sistema de tensioactivo estructurado según el primer aspecto de la invención para su uso como matriz de soporte para la captura, el aislamiento, la detección y/o el análisis de partículas radiactivas tales como las generadas como parte de un proceso de fabricación o liberadas por accidente (por ejemplo, de submicro a partículas > 20 micrómetros en diámetro aerodinámico) y, por ejemplo, que tienen suficiente actividad (> 100 kBq) para provocar riesgos agudos para la salud o tener propiedades radiactivas de interés para el método y el fin de la fabricación.

La composición también puede comprender uno o más de los siguientes aditivos:

1. un producto químico fijador de células, tal como paraformaldehído (PFA);

2. un quimioatrayente, es decir, un agente químico, presente exógenamente, que provoca motilidad direccional en una célula sensible;

3. un excipiente con el fin de protección celular o modificación biológica (tal como un factor de crecimiento o molécula de señalización);

4. un excipiente con el fin de modificar los efectos fotofísicos y/o fotoquímicos de la iluminación de luz en células o moléculas indicadoras (por ejemplo, el excipiente puede reducir el fotoblanqueo de moléculas indicadoras fluorescentes o mejorar el fotoblanqueo de moléculas indicadoras fluorescentes extracelulares); y/o

5. un fluido de centelleo que permite la detección de núclidos emisores beta de baja energía (por ejemplo, 3H, 14C, 35S) a través de la emisión de luz.

La invención se ilustrará por los siguientes ejemplos, en los que todas las proporciones están en % en peso, basándose en el peso de la composición, a menos que se especifique lo contrario. En cada caso, el resto fue agua.

Ejemplos

Ejemplo I

Se calentaron ácido oleico al 3,6% y estearato de sacarosa al 8,4% con agua hasta 85ºC y se mezclaron vigorosamente en una mezcladora de alta cizalladura hasta homogeneidad. La mezcla era insípida, vagamente translúcida y podía suspender burbujas de aire grandes. Bajo el microscopio polarizante se observó una textura granular muy fina, indicativa de un sistema esferulítico lleno con esferulitas que tienen un diámetro de 0,5 μ o menos. Se observaron dos picos SAXS a 7 nm y 37,5 nm.

Ejemplo II

Se agitó polvo de paracetamol al 10% en la composición del ejemplo I. El producto era una suspensión móvil estable, que no mostraba sedimentación tras seis meses a 45ºC.

Ejemplo III

Ácido oleico	2,55
Estearato de sacarosa	5,95
Sacarosa	44,89

Se mezclaron los componentes anteriores con agua a 85ºC usando una mezcladora de alta cizalladura. El producto

era un sistema estable, homogéneo, estructurado que era esferulítico cuando se veía bajo el microscopio polarizante, mostrando una textura característica de discos compactos, de 1 a 2 μ de diámetro, mostrando cada uno cruces de extinción claramente definidas. El espaciamiento de repetición laminar, tal como se muestra por dispersión de rayos X de ángulo pequeño era muy grande, siendo mayor de 100 nm. Agitando con paracetamol al 10% se formó una suspensión estable, móvil, de sabor agradable que no mostraba separación tras cuatro meses.

Ejemplo IV

Para determinar la razón óptima de ácido graso con respecto a éster de azúcar, se preparó una serie de muestras con diversas razones de ácido oleico con respecto a estearato de sacarosa, y se disolvió cada una en agua a una concentración total del 12% en peso. Se comprobó el poder de suspensión agitando, y observando el tamaño de burbujas de aire, si había, que podrían suspenderse de manera estable. Se observaron sistemas de suspensión a razones de peso entre 1,5:8,5 y 3,5:6,5, observándose la mejor suspensión entre 1,5:8,5 y 2,5:7,5, especialmente en torno a 2:8.

Ejemplo V

Se representó el límite de fase entre las fases L_1 (micelar de no suspensión) y esferulítica de suspensión para el sistema 1:4 p/p ácido oleico : estearato de sacarosa, agua, del 0 al 50% en peso de sacarosa. Las concentraciones de tensioactivo mínimas requeridas para proporcionar un sistema de suspensión se muestran en la siguiente tabla.

% de sacarosa	% de tensioactivo
0	12
10	10,5
20	10
30	9,5
40	9
50	8,5

Ejemplo VI

La viscosidad de las composiciones que comprenden agua, sacarosa al 20%, del 7 al 11% de tensioactivo (1:4 ácido oleico : estearato de sacarosa), se midió en un viscosímetro Brookfield a $21s^{-1}$ y 20º C. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

% de tensioactivo	cps
7,0	66
7,5	127
8,0	302
9,0	469
10,0	704
10,5	1370
11	2600

Se produce un claro punto de inflexión en el límite de fase (el 10% de tensioactivo, tal como se muestra en el ejemplo V).

Ejemplo VII

Se mezcló el sistema de tensioactivo al 10,5% del ejemplo VI con el 10% en peso, basándose en el peso total de la mezcla, de paracetamol. La mezcla (tensioactivo al 9,45%, sacarosa al 18%, paracetamol al 10%) no sedimentaba y tenía una viscosidad Brookfield de 1560cps.

Ejemplos VIII a XI

	VIII	IX	X	XI
Paracetamol	20,0	20,0	20,0	20,0
Sacarosa	52,0	52,0	52,0	52,0
Monoestearato de sacarosa	1,5	2,0	2,1	1,8
Monolaurato de sorbitano	1,5			0,6
Monooleato de sorbitano		1,0		0,6
Ácido oleico			0,9	

Se prepararon las formulaciones anteriores añadiendo los componentes en el orden mostrado, con agitación suave para evitar la entrada de aire, partiendo del 67% p/p de disolución de azúcar acuosa.

Los productos podían verterse fácilmente y no mostraron signos de separación tras tres meses de reposo a

temperatura ambiental de laboratorio, 45ºC o 5ºC. El sistema de suspensión (la composición sin el paracetamol) era esferulítico cuando se veía bajo un microscopio polarizante. El espaciamiento de repetición mediante difracción de rayos X de ángulo pequeño era mayor de 100 nm.

Los ejemplos VIII, XI y XI se incluyen solo por comparación; no constituyen sistemas de tensioactivo estructurados de la invención.

Ejemplo VIII

Se mezcla el sistema de tensioactivo al 11 % del ejemplo VI con el 10% en peso, basándose en el peso total de la mezcla de caolín. Se usa caolín como material particulado a modo de ejemplo, insoluble para demostrar la capacidad del sistema de tensioactivo estructurado de mantener una suspensión.

La mezcla no sedimenta durante tres meses.

Ejemplo IX

Se repite el ejemplo VIII usando el 11,5% en peso total de tensioactivo. La mezcla no sedimenta tras tres meses.

Ejemplos X-XVII

Se mezclan cuatro porciones del sistema de tensioactivo al 10,5% y cuatro porciones del sistema de tensioactivo al 11 % del ejemplo VI con el 10% en peso, basándose en el peso total de la mezcla, de caolín y el 0,25%, el 0,5%, el 0,75% y el 1% respectivamente de cloruro de sodio. Las mezclas no sedimentan durante tres meses.

Ejemplos XVII-XLI

Se repiten los ejemplos X-XVII usando tensioactivos con una razón de ácido oleico: éster de sacarosa de 2:7, 2:6 y 2:5 respectivamente. Las mezclas no sedimentan durante tres meses

Ejemplos XLII-LXXVI

Se repiten los ejemplos VII a XLI usando oleato de sacarosa en lugar de estearato de sacarosa. Los productos no sedimentan tras tres meses.

Ejemplos LXXVII-CXI

Se repiten los ejemplos VII a XLI usando laurato de sacarosa en lugar de estearato de sacarosa. Los productos no sedimentan tras tres meses.

Ejemplos CXII-CCXVII

Se repiten los ejemplos VII a CXI usando ácido láurico en lugar de ácido oleico. Los productos no sedimentan durante tres meses.

Ejemplos CCXVIII-CCXXVII

Las siguientes formulaciones no sedimentan durante tres meses.

	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227
Sacarosa	0	44	45	0	0	0	0	40	40	0
Monoestearato de sacarosa	9	6,5	6	0	0	0	5	0	3	9
Monolaurato de sorbitano	0	0	0	10	10	0	5	3	0	0
Monooleato de sorbitano	0	0	0	0	0	10		4	4	0
Ácido oleico	4	3	2,6	0	0	3	3	0	2	4
Ácido láurico	0	0	0	3	3	0		4	1	
Cloruro de sodio	0	0	0,5	0	0,5	0,75	0,25	0,5	0,25	1

Ejemplos adicionales

Se repiten adicionalmente los ejemplos CCXVIII-CCXXVII que contienen lecitina como “estabilizador” (“polvo de lecitina de soja” – disponible de Lucas Meyer Cosmetics France) a una concentración del 0,1, el 0,2 y el 0,3% en peso, basándose en el peso total de la mezcla.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de tensioactivo estructurado que comprende agua y desde 0 hasta la saturación de azúcar, junto con suficiente tensioactivo para formar una estructura que puede suspender sólidos,

en el que el tensioactivo comprende una mezcla de:

(i) una porción mayoritaria de al menos un éster de azúcar y/o un glicósido de triterpenoide (saponina), teniendo la porción mayoritaria un HLB mayor de 10; y

(ii) una porción minoritaria de o bien:

a) al menos un ácido graso; o bien

b) al menos un ácido graso y lecitina;

de manera que el componente de tensioactivo comprende más del/de los éster(es) de azúcar o glicósido de triterpenoide que del/de los ácido(s) graso(s), cuando se mide como % en peso,

y en el que los componentes del tensioactivo carecen de grupos alcoxilo.

2. Sistema de tensioactivo estructurado según la reivindicación 1 en el que el tensioactivo es no iónico.

3. Sistema de tensioactivo estructurado según la reivindicación 1 en el que la concentración total de tensioactivo es de hasta el (c_i +5)%.

4. Sistema de tensioactivo estructurado según la reivindicación 1 en el que la concentración total de tensioactivo está entre el (c_i +0,5)% y el (c_i +10)%.

5. Sistema de tensioactivo estructurado según cualquier reivindicación anterior que comprende un éster de azúcar, por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en oleato de sacarosa, laurato de sacarosa, estearato de sacarosa y linolenato de sacarosa.

6. Sistema de tensioactivo estructurado según cualquier reivindicación anterior que comprende un glicósido de triterpenoide (saponina), por ejemplo extracto de corteza de quillay.

7. Sistema de tensioactivo estructurado según cualquier reivindicación anterior en el que el HLB medio de los tensioactivos está entre 7 y 13.

8. Sistema de tensioactivo estructurado según la reivindicación 7 en el que el HLB medio de los tensioactivos está entre 9,5 y 11.

9. Sistema de tensioactivo estructurado según cualquier reivindicación anterior que comprende un agente estructurante, por ejemplo un azúcar.

10. Sistema de tensioactivo estructurado según cualquier reivindicación anterior que comprende o consiste en lo siguiente:

(a) ácido oleico, estearato de sacarosa y agua;

(b) ácido oleico, estearato de sacarosa, sacarosa y agua;

(c) ácido oleico, estearato de sacarosa, agua y cloruro de sodio; y/o

(d) ácido oleico, estearato de sacarosa, sacarosa, agua y cloruro de sodio.

11. Uso de un sistema de tensioactivo estructurado según cualquier reivindicación anterior para suspender un principio activo farmacéutico o veterinario.

12. Composición farmacéutica que comprende o consiste en un sistema de tensioactivo estructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un principio activo farmacéutico o veterinario.

13. Composición según la reivindicación 12 en la que el principio activo es insoluble y/o particulado.

14. Medio de contraste de obtención de imágenes que comprende un sistema de tensioactivo estructurado según las reivindicaciones 1 a 10.

15. Uso de un sistema de tensioactivo estructurado según las reivindicaciones 1 a 10 como matriz de soporte para el análisis de partículas que implica recogida de luz o para la captura, el aislamiento, la detección y/o el análisis de partículas radiactivas.