

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 643**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 47/16</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/573</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/24</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4422</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)		
<b>A61K 47/22</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/167</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/196</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/407</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/485</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2010 PCT/AU2010/001719**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2011 WO11075775**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10838415 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2516011**

54 Título: **Composición portadora para suministro de un compuesto biológicamente activo**

30 Prioridad:

**23.12.2009 US 289507 P**

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

**23.11.2017**

73 Titular/es:

**PHOSPHAGENICS LIMITED (100.0%)  
11 Duerdin Street  
Clayton, Victoria 3168, AU**

72 Inventor/es:

**GAVIN, PAUL DAVID;  
EL-TAMIMY, MAHMOUD;  
COTTRELL, JEREMY JAMES;  
GAETANO, GIACINTO y  
KENNEDY, NICHOLAS JOHN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

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

**ES 2 643 643 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composición portadora para suministro de un compuesto biológicamente activo

## 5 Campo técnico

La presente invención se relaciona con composiciones para el suministro de compuestos biológicamente activos.

## Antecedentes

10 En esta especificación en donde se haga referencia o se mencione un documento, acta o artículo de conocimiento, esta referencia o descripción no es admisión de que el documento, acta o artículo de conocimiento o cualquier combinación de los mismos esté, en la fecha de prioridad, disponible públicamente, conocido para el público, parte del conocimiento general común; o que se conozca como relevante en un intento por resolver cualquier problema con el cual esté involucrada la especificación.

15 El suministro de medicamentos es el método o procedimiento de administración de un compuesto farmacéutico para obtener un efecto terapéutico en humanos y animales.

20 Se han desarrollado tecnologías de suministro de medicamentos para mejorar la biodisponibilidad, seguridad, duración, inicio o liberación del compuesto farmacéutico.

25 Cuando se desarrollan tecnologías de suministro de medicamentos, es probable que se encuentren problemas que incluyen compatibilidad del sistema de suministro de medicamento y el compuesto farmacéutico, mantener una duración adecuada y eficaz, potencial para efectos secundarios y satisfacción de la comodidad del paciente y cumplimiento. Como una consecuencia, muchas tecnologías de suministro de medicamentos no cumplen con las mejoras y requerimientos que se desean.

30 De acuerdo con lo anterior, aún existe la necesidad de sistemas alternativos de suministro de medicamentos los cuales suministren medicamentos eficazmente. El documento US 2009/0036354 divulga composiciones portadoras para administrar biológicamente agentes activos que comprenden alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polioles, y polímeros de los mismos, agua y uno o más de derivados de di- y/o mono-(agente de transferencia de electrones)fosfato o complejos del mismo.

## 35 Resumen

Se ha encontrado sorprendentemente que una composición portadora que comprende un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones de una concentración relativamente alta de un disolvente prótico polar pueden mejorar el suministro de un compuesto biológico activo.

40 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona una composición portadora para suministro de un compuesto biológicamente activo que comprende: i) un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones que es una mezcla de mono-(tocoferil)fosfato y un di-(tocoferil)fosfato; y ii) un disolvente prótico polar, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol acíclico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>; y la concentración de disolvente prótico polar está dentro del rango 60%, p/p, a aproximadamente 90%, p/p de la concentración total de la composición portadora. En el que el compuesto biológicamente activo es lipófilo con un valor logP dentro del rango de 1 a 5, tiene una masa molecular de menos de 1000 Daltons y tiene un punto de fusión de menos de 400°C.

50 También se divulga el uso de un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones y un disolvente prótico polar en la elaboración de la composición portadora.

55 Se divulga adicionalmente un procedimiento para la preparación de la composición portadora el cual comprende la etapa de combinar un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones y un disolvente prótico polar hasta que se obtiene homogeneización completa.

La concentración de disolvente prótico polar está dentro del rango, preferiblemente, de aproximadamente 65% p/p a aproximadamente 85% p/p, de modo mucho más preferible de aproximadamente 70% p/p a aproximadamente 80% p/p. En algunas circunstancias, un rango adecuado puede ser de aproximadamente 60% p/p de aproximadamente 70% p/p o de aproximadamente 80% p/p a aproximadamente 90% p/p.

60 También se divulga aquí un disolvente prótico polar, que es un alcohol acíclico seleccionado del grupo que consiste en alcoholes acíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polioles de alcoholes acíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, polímeros de alcoholes acíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y éster, éster alquílico y derivados éter de los mismos. Más particularmente, un alcohol acíclico puede ser etanol, n-propanol, isopropanol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol o acetato de etilo

65

Un disolvente prótico polar puede ser una cetona. Más particularmente, la cetona puede ser metilisobutilcetona o acetona.

El disolvente prótico polar puede ser un nitrilo. Más particularmente, el nitrilo puede ser un acetonitrilo.

5 Un agente de transferencia de electrones puede ser un antioxidante o un compuesto derivado del mismo. Un agente de transferencia de electrones puede ser un hidroxicromano, por ejemplo, un tocol tal como tocoferol o tocotrienol.

10 Los compuestos fosfatos de tocoferol se pueden seleccionar del grupo que consiste de fosfato de mono-(tocoferilo), sal monosódica de fosfato de mono( tocoferilo), sal monopotásica de fosfato de mono-(tocoferilo), sal disódica de fosfato de mono-(tocoferilo), sal dipotásica de fosfato de mono-(tocoferilo), fosfato de di( tocoferilo), sal monosódica de fosfato de di-(tocoferilo), sal monopotásica de fosfato de di-(tocoferilo) o una mezcla de los mismos.

15 La composición portadora comprende una mezcla de un fosfato de mono-(tocoferilo) y un fosfato de di-(tocoferilo), opcionalmente la relación preferiblemente es de por lo menos 2:1, más preferiblemente dentro del rango de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, más preferiblemente dentro del rango de aproximadamente 6:4 a aproximadamente 8:2. En realizaciones preferidas, la relación es de aproximadamente 6:4 a aproximadamente 8:2.

20 La composición portadora comprende un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones en una cantidad dentro del rango de, preferiblemente, aproximadamente 0.01 % p/p, a aproximadamente 20% p/p, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 % p/p, a aproximadamente 10% p/p; más preferiblemente de aproximadamente 0.01 % p/p, a aproximadamente 5% p/p o aproximadamente 0.01 % p/p, a aproximadamente 1% p/p, de la concentración total de la composición portadora. En una realización, la composición portadora comprende un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones en una cantidad dentro del rango de  
25 aproximadamente 0.01 % p/p, a aproximadamente 2% p/p, preferiblemente de aproximadamente 0.05% p/p, aproximadamente 0.1 % p/p, o aproximadamente 1% p/p. En una adicional, se puede utilizar el rango de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 10% p/p, o de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 15% p/p.

30 En un segundo aspecto de la invención se proporciona una formulación que comprende la composición portadora y un compuesto biológicamente activo, en el que el compuesto biológicamente activo es lipófilo que tiene un valor de logP dentro del rango de 1 a 5 y tiene una masa molecular de menos de aproximadamente 1000 Daltons y/o un punto de fusión de menos de aproximadamente 400°C.

35 También se divulga un procedimiento para la preparación de la formulación la cual comprende la etapa de agregar un compuesto biológicamente activo a la composición portadora. En una realización, el compuesto biológicamente activo es lipófilo y tiene un valor logP dentro del rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. El compuesto biológicamente activo preferiblemente también tiene una masa molecular relativamente baja y un punto de fusión relativamente bajo.

40 Un compuesto biológicamente activo puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 30%, p/p, de la concentración total de la composición portadora.

45 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición portadora para mejorar el suministro de un compuesto biológicamente activo formulado con la composición portadora.

También se proporciona el uso de la composición portadora para alterar las propiedades A.D.M.E. de un compuesto biológicamente activo.

50 Se proporciona adicionalmente el uso de la composición portadora para mejorar la biodisponibilidad de un compuesto biológicamente activo en un sujeto.

55 También se divulga un método para tratar un sujeto para una condición patológica el cual comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto biológicamente activo en la composición portadora. Las condiciones patológicas incluyen aquellas que se pueden tratar por el compuesto biológicamente activo formulado con la composición portadora.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

60 Una composición portadora de la presente invención comprende un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones y una concentración relativamente alta de un disolvente prótico polar. Un compuesto biológicamente activo se puede formular con una composición portadora de la presente invención para proporcionar una formulación.

65 En esta especificación, excepto en donde el contexto lo requiere en otro sentido, las palabras “comprende”, “que comprende” y “comprendiendo” significan “incluye”, “que incluye” e “incluyendo”, respectivamente, es decir, cuando

la invención se describe o se define que comprende rasgos especificados, diversas realizaciones de la misma invención también pueden incluir rasgos adicionales.

Compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones

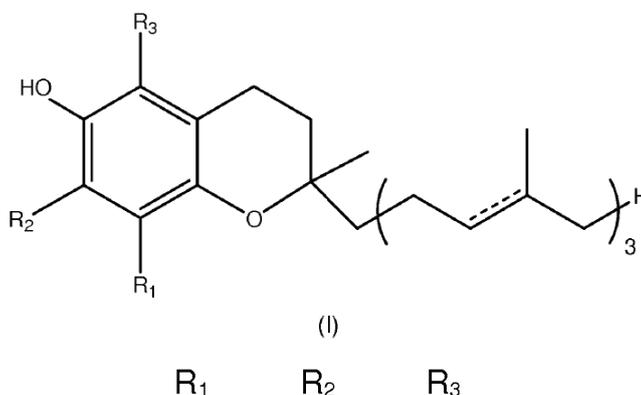
El término “agente de transferencia de electrones” se refiere a un compuesto que puede ser fosforilado y el cual, en forma no fosforilada, puede aceptar un electrón para generar un radical molecular relativamente estable o puede aceptar dos electrones para permitir que el compuesto participe en un sistema redox reversible. Los ejemplos de agentes de transferencia de electrones incluyen antioxidantes y derivados de los mismos.

El término “antioxidante” se refiere a una molécula capaz de disminuir o evitar la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química que transfiere electrones desde una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres los cuales inician reacciones en cadena que dañan a las células. Los antioxidantes finalizan estas reacciones en cadena al eliminar los intermediarios de radicales libres e inhiben otras reacciones de oxidación que son oxidadas en sí mismas. Como un resultado, los antioxidantes con frecuencia son agentes reductores.

Los antioxidantes generalmente se clasifican en dos divisiones amplias, dependiendo de si son solubles en agua (hidrófilos) o en lípidos (hidrofóbicos). El ácido ascórbico (vitamina C) es un ejemplo de un antioxidante hidrosoluble. Los carotenos, tocoferol (vitamina E), retinol (vitamina A), ubiquinol (forma reducida de la coenzima Q) y calciferol (vitamina D) son ejemplos de antioxidantes liposolubles.

Los carotenos y carotenoides no contienen oxígeno. Los carotenoides se basan en carotenos con uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por un grupo hidroxilo y/o algunos pares de átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de oxígeno. El término “hidroxicarotenoides” se refiere a carotenos sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. La criptoxantina es un ejemplo de un hidroxicarotenoide: se relaciona estrechamente con beta caroteno con únicamente la adición de un grupo hidroxilo.

La vitamina E existe en ocho formas diferentes, específicamente cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. Todos presentan un anillo cromano, con un grupo hidroxilo que puede donar un átomo de hidrógeno para reducir radicales libres y una cadena lateral hidrófoba la cual permite la penetración en las membranas biológicas. Dichos derivados de vitamina E se pueden clasificar como “hidroxicromanos”. Tanto los tocoferoles como los tocotrienoles se presentan en formas alfa, beta, gamma y delta, determinado por el número y ubicación de grupos metilo sobre el anillo cromano. Los tocotrienoles difieren de los tocoferoles análogos por la presencia de tres enlaces dobles en la cadena lateral hidrófoba. Las diversas formas de vitamina E se muestran por la fórmula (I):



α-tocoferol	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
α-tocotrienol	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
β-tocoferol	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
β-tocotrienol	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
γ-tocoferol	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
γ-tocotrienol	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
δ-tocoferol	H	H	CH <sub>3</sub>
δ-tocotrienol	H	H	CH <sub>3</sub>

El retinol pertenece a la familia de compuestos químicos conocidos como retinoides. Existen tres generaciones de retinoides. La primera generación de retinoides incluye retinol, retinal, tretinoína (ácido retinoico, retina-A), isotretinoína y alitretinoína. Los retinoides de la segunda generación incluyen etretinato y su metabolito acitretina. Los retinoides de la tercera generación incluyen tazaroteno, baxaroteno y adapaleno.

El ubiquinol es un benzoquinol y es la forma reducida de ubiquinona (coenzima Q<sub>10</sub>).

El calciferol (vitamina D) se presenta en diversas formas. Las dos formas principales son vitamina D<sub>2</sub> (por ejemplo, ergocalciferol) y vitamina D<sub>3</sub> (por ejemplo, calcitrol, colecalciferol). Las otras formas incluyen vitamina D<sub>1</sub> (compuesto molecular de ergocalciferol con lumisterol, 1:1), vitamina D<sub>4</sub> (22- dihidroergocalciferol) y vitamina D<sub>5</sub> (sitocalciferol, elaborado a partir de 7- deshidrositosterol).

Un antioxidante o derivado del mismo que se describe en este documento puede ser adecuado para la presente divulgación. Los antioxidantes preferidos y derivados de los mismos se seleccionan del grupo que consiste de carotenoides, hidroxicromanos, carotenoides, retinoides, benzoquinolae y calcitrioles. Se prefieren los hidroxicromanos. Se prefieren adicionalmente los tocoles tales como tocoferol, en cualquier forma.

El término "compuesto de fosfato" se refiere a un compuesto fosforilado, en donde se forma un enlace covalente entre un átomo de oxígeno (que típicamente se origina de un grupo hidroxilo) del compuesto y el átomo de fósforo o un grupo fosfato (PO<sub>4</sub>): en este contexto, el compuesto es un agente de transferencia de electrones.

Un compuesto fosfato puede ser un mono-éster de fosfato, un di-éster de fosfato, un tri-éster de fosfato, mono-éster de pirofosfato, di-éster de pirofosfato o una sal o derivado del mismo o una mezcla de los mismos. Los di ésteres y tri ésteres pueden comprender al mismo agente de transferencia de electrones o agentes de transferencia de electrones diferentes.

Las "sales" incluyen sales de metal tal como sal de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, magnesio, potasio y calcio. Se prefieren las sales de sodio y potasio.

Los "derivados" incluyen compuestos fosfatos en donde uno o más protones de fosfato son sustituidos por un sustituyente. Algunos ejemplos no limitantes de derivados incluyen derivados de fosfatidilo en donde un protón de fosfato es sustituido con un grupo aminoalquilo, derivados de azúcar en donde un protón de fosfato es sustituido con un azúcar tal como glucosa.

El término "grupo amino-alquilo" se refiere a un grupo que comprende un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) y un grupo alquilo. El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terbutilo, pentilo, hexilo, ciclohexilo, heptilo y octilo. Los más preferidos son derivados de fosfatidil colina.

Cuando el agente de transferencia de electrones es tocoferol, por ejemplo los compuestos fosfato de tocoferol se pueden seleccionar de un grupo que consiste de fosfato de mono-(tocoferilo), sal monosódica de fosfato de mono(tocoferilo), sal monopotásica de fosfato de mono-(tocoferilo), sal disódica de fosfato de mono-(tocoferilo), sal dipotásica de fosfato de mono-(tocoferilo), fosfato de di- (tocoferilo ), sal monosódica de fosfato de di-(tocoferilo ), sal monopotásica de fosfato de di-(tocoferilo), o una mezcla de los mismos. Estos compuestos fosfato se pueden derivar de la forma alfa, beta, gamma o delta de tocoferol, o una combinación de los mismos.

La composición portadora contiene una mezcla de éster de mono-fosfato y un éster de di-fosfato, por ejemplo fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-( tocoferilo) la relación preferiblemente es de por lo menos 2:1, de modo más preferible dentro del rango de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, más preferiblemente dentro del rango de aproximadamente 6:4 a aproximadamente 8:2. La relación puede ser de aproximadamente 6:4 a aproximadamente 8:2.

La composición portadora comprende un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones en una cantidad dentro del rango, de modo preferible, de aproximadamente 0.01% p/p, a aproximadamente 20% p/p; de modo más preferible de aproximadamente 0.01% p/p, a aproximadamente 10% p/p; de modo más preferible de aproximadamente 0.01% p/p, a aproximadamente 5% p/p o de aproximadamente 0.01% p/p, a aproximadamente 1% p/p, de la concentración total de la composición portadora. La composición portadora puede comprender un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 0.01% p/p, a aproximadamente 2% p/p; de modo preferible de aproximadamente 0.05% p/p, a aproximadamente 0.1% p/p o de aproximadamente 1 % p/p. En una realización adicional, puede ser adecuado un rango de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 10% p/p, o de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 15% p/p.

Solvente prótico polar

Los solventes orgánicos se pueden agrupar como solventes apróticos no polares o polares y solventes próticos polares.

La composición portadora de la presente invención comprende un disolvente prótico polar. Un "solvente prótico" es un disolvente que tiene un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno como en un grupo hidroxilo o un grupo amina, respectivamente. De manera más general, cualquier solvente molecular el cual

contenga un ión hidrógeno capaz de disociación se puede considerar un disolvente prótico. Inversamente, un “solvente aprótico” no puede donar iones hidrógeno.

El disolvente prótico polar de la divulgación puede ser un alcohol acíclico, alquiléster, cetona o nitrilo. El alcohol acíclico se puede seleccionar del grupo que consiste de alcoholes acíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que incluyen polioles, polímeros y derivados (por ejemplo, ésteres, ésteres de alquilo, éteres) de los mismos. Algunos ejemplos de estos incluyen etanol, n-propanol, isopropanol, glicoles tales como propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400), dietilenglicol monoetiléter y acetato de etilo. La cetona se puede seleccionar del grupo que consiste de metilisobutilcetona y acetona. El nitrilo puede ser acetónitrilo.

La composición portadora puede comprender únicamente un solvente prótico polar; no obstante, también se puede utilizar una combinación de solventes próticos polares. Para evitar cualquier duda, debe hacerse notar que las formas singulares “un”, “uno” y “el”, del modo en que se utilizan en la presente para cualquier característica deben considerarse que abarcan formas plurales, a menos que el contexto claramente lo indique en otro sentido.

La composición portadora tiene una concentración relativamente alta de disolvente prótico polar. La concentración de disolvente prótico polar está dentro del rango de, preferiblemente, aproximadamente 60% p/p a aproximadamente 90% p/p, de modo más preferible, de aproximadamente 65% p/p a aproximadamente 85% p/p, de modo mucho más preferible de aproximadamente 70% p/p, a aproximadamente 80% p/p. La concentración de disolvente prótico polar puede ser de aproximadamente 70% p/p, a aproximadamente 80% p/p. En algunas circunstancias, un rango adecuado de concentración de disolvente prótico polar puede ser de aproximadamente 60% p/p, a aproximadamente 70% p/p, o de aproximadamente 80% p/p a aproximadamente 90% p/p.

#### Compuesto biológicamente activo

El término “compuesto biológicamente activo” se refiere a cualquier sustancia química que tenga un efecto biológico en humanos o animales para propósitos médicos, terapéuticos, cosméticos y veterinarios y abarca sustancias farmacéuticas que incluyen medicamentos, sustancias cosmocéuticas, nutracéuticos y agentes nutricionales. Se apreciará que algunos de los compuestos biológicamente activos se pueden clasificar en más de una de estas clases.

Una amplia gama de compuestos biológicamente activos se puede suministrar con una composición portadora de la presente invención. El compuesto biológicamente activo es lipófilo y tiene un valor logP dentro del rango de 1 a 5, y tiene una masa molecular relativamente baja de menos de aproximadamente 1000 Daltons y un punto de fusión relativamente bajo de menos de aproximadamente 400°C.

El término “lipofilidad” se refiere a la capacidad de un compuesto químico para disolverse en grasas, aceites, lípidos y solventes no polares tales como hexano o tolueno. La lipofilidad de un compuesto biológicamente activo se puede determinar por su coeficiente de división octanol/agua (valor logP) el cual se considera que se aproxima a la permeabilidad de la membrana.

Los compuestos biológicamente activos permeables transdérmicamente es probable que tengan un valor logP entre aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5. Se ha encontrado que los compuestos biológicamente activos tienen un valor logP dentro de este rango y los compuestos biológicamente activos que tienen un valor logP fuera de este rango (ya sea por encima o por debajo) formulados con una composición portadora de la presente invención son transdérmicamente más permeables, es decir, los compuestos biológicamente activos que tienen un valor logP dentro del rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. Por lo tanto, el compuesto biológicamente activo puede tener un valor logP dentro del rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5, dentro del rango de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5 y dentro del rango de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5.

Sin desear unirse a teoría alguna, se considera que una composición portadora de la presente invención puede alterar una o más propiedades A.D.M.E. (siglas en inglés para absorción, distribución, metabolismo y excreción) de un compuesto activo biológico para mejorar el suministro del compuesto activo biológico. Para ser un compuesto activo biológico eficaz, el compuesto activo biológico no solo debe ser activo contra un objetivo sino también debe tener las propiedades A.D.M.E. apropiadas necesarias para volverlo adecuado para uso como un compuesto activo biológico.

Una “masa molecular relativamente baja” se refiere a una masa molecular de menos de aproximadamente 1000 Daltons, preferiblemente menor de aproximadamente 500 Daltons, más preferiblemente dentro del rango de aproximadamente 200 Daltons a aproximadamente 300 Daltons.

Un “punto de fusión relativamente bajo” se refiere a un punto de fusión menor de aproximadamente 400°C.

Un rango amplio de compuestos biológicamente activos se puede suministrar con la composición portadora de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a medicamentos cardiovasculares, en particular agentes antihipertensivos (por ejemplo, bloqueadores de canal de calcio) (o antagonistas de calcio)) y agentes

antiarrítmicos; sustancias farmacéuticas para fallo cardíaco congestivo; agentes inotrópicos; vasodilatadores; inhibidores de ACE; diuréticos; inhibidores de anhidrasa carbónica; glucósidos cardíacos; inhibidores de fosfodiesterasa; bloqueadores  $\alpha$ ; bloqueadores  $\beta$ ; bloqueadores de canal de sodio; bloqueadores de canal de potasio; agonistas  $\beta$ -adrenérgicos; inhibidores de plaquetas; antagonistas de angiotensina II; anticoagulantes; 5 agentes trombolíticos; tratamientos para hemorragias; tratamientos para anemia; inhibidores de trombina; agentes antiparasitarios; agentes antibacterianos; agentes antiinflamatorios, en particular agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), de manera más particular inhibidores de COX-2; agentes antiinflamatorios esteroideos; agentes antiinflamatorios profilácticos; agentes antiglaucoma; estabilizantes de mastocitos; midriáticos; agentes que alteran el sistema respiratorio; sustancias farmacéuticas para rinitis alérgica; agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos; 10 corticosteroides; sustancias farmacéuticas para enfermedad pulmonar obstructiva crónica; inhibidores de xantina-oxidasa; agentes antiartritis; tratamientos para la gota; autacoides y antagonistas de autacoide; agentes antimicobacterianos; agentes antimicóticos; agentes antiprotozoarios; agentes antihelmínticos; agentes antivirales, especialmente para virus respiratorio, de herpes, citomegalovirus, de inmunodeficiencia humana e infecciones por hepatitis; tratamientos para leucemia y sarcoma de kaposi; agentes para manejo de dolor, en particular anestésicos y 15 analgésicos, opioides que incluyen agonistas de receptor opioide, agonistas parciales de receptor opioide, antagonistas opioides o agonistas antagonistas mixtos de receptor opioide; neurolépticos; sustancias farmacéuticas simpatomiméticas; agonistas adrenérgicos; medicamentos que alteran la captación o liberación de neurotransmisor; sustancias farmacéuticas anticolinérgicas; tratamientos contra la hemorroides; agentes para evitar o tratar radiación o efectos quimioterapéuticos; medicamentos para lipogénesis; tratamientos para reducir grasa; agentes contra la 20 obesidad tales como inhibidores de lipasa; agentes simpatomiméticos; tratamiento para úlceras gástricas e inflamación tal como inhibidores de bomba de protones; prostaglandinas; inhibidores de VEGF; agentes antihiperlipidémicos, en particular estatinas; medicamentos que alteran al sistema nervioso central (SNC) tal como antipsicóticos, antiepilépticos y medicamentos contra ataques (anticonvulsivantes), medicamentos psicoactivos, estimulantes, medicamentos contra la ansiedad e hipnóticos, medicamentos antidepresores; sustancias 25 farmacéuticas contra el mal de Parkinson; hormonas y fragmentos de los mismos tales como hormonas sexuales; antagonistas de hormona del crecimiento; hormonas generadoras de gonadotropina y análogos de las mismas; hormonas esteroideas y sus antagonistas; moduladores de estrógeno selectivos; factores de crecimiento; sustancias farmacéuticas antidiabéticas tales como agentes hipoglucémicos; antihistaminas H1, H2, H3 y H4; agentes utilizados para tratar cefaleas de migraña; sustancias farmacéuticas para el asma; antagonistas colinérgicos; glucocorticoides; 30 andrógenos; antiandrógenos; inhibidores de biosíntesis adrenocorticoide; tratamientos para la osteoporosis tales como bifosfonatos; sustancias farmacéuticas anti tiroideas; filtros solares, protectores del sol y filtros; agonistas de citocina; antagonistas de citocina; medicamentos contra el cáncer; medicamentos contra la enfermedad de Alzheimer; inhibidores de MHGCoA reductasa; fibratos; inhibidores de absorción de colesterol; sustancias que elevan el HDL colesterol; agentes que reducen los triglicéridos; agentes contra el envejecimiento o contra las 35 arrugas; agentes antibacterianos; agentes contra el acné; antioxidantes; tratamientos para el pelo y agentes para blanquear la piel; agentes terapéuticos de moléculas pequeñas para el tratamiento o prevención de enfermedades en humanos y animales tales como alergia/asma, artritis, cáncer, diabetes; deterioro del crecimiento, enfermedades cardiovasculares, inflamación, trastornos inmunológicos, calvicie, dolor, enfermedades oftalmológicas, epilepsia, trastornos ginecológicos, enfermedades del SNC, infecciones virales, infecciones bacterianas, infecciones por 40 parásitos, enfermedades GI, obesidad y enfermedades hematológicas.

Una persona experta en el ámbito de la invención será capaz de determinar si un compuesto biológicamente activo particular puede ser adecuado o no para uso con la composición portadora de la presente invención. Algunos 45 ejemplos no limitantes específicos de compuestos biológicamente activos adecuados incluyen:

anestésicos:

que incluyen amino-éster y amino-amida anestésicos tales como benzocaína, cloroprocaína, cocaína, reserpina, guanetidina, ciclometacaína, dimetocaína/larocaína, propoxicaína, procaína/novocaína, proparacaína, 50 tetracaína/ametocaína; articaína, bupivacaína, carticaína, cinchocaína/dibucaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína/lignocaína, mepivacaína, piperocaína, prilocaína, ropivacaína, trimecaína, propofol, halotano, barbitúricos de enflurano, benzodiazepinas, neostigmina y quetamina

agentes alquilantes:

que incluyen cannustina, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptoizotocina y mecloretamina

bloqueadores de canal de calcio:

que incluyen amlodipina, aranidipina, azelnidipina, bamidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, cronidipina, 60 darodipina, dexniguldipina, efonidipina, elnadipina, elgodipina, felodipina, flordipina, furnidipina, iganidipina, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, manidipina, mesuldipina, nicaidipina, nifedipina, niludipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, olradipina, oxodipina, palonidipina, pranidipina, sagandipina, sornidipina, teludipina, tiamidipina, trombodipina, watanidipina, verapamilo, gallopamilo, benzotiazepina, diltiazem, 65 mibefradil, bepridilo, fluspirileno y fendilina

agentes antiarrítmicos y contra la angina

que incluyen amiodarona, disopiramida, acetato de flecainida, sulfato de quinidina, nitroglicerina, ranolazina, amiodarona, isosorbida y alteplasa

5 agentes antibacterianos, antibióticos y contra el acné:

que incluyen amoxicilina, bleomicina, peróxido de ampicilina, azitromicina, penicilina benetamina, benzoilo, cinoxacina, cloramfenicol, daunorrubicina, plicamicina, fluoroquinolonas, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, clindese, clofazimina, gluconato de clorhexidina, cloxacilina, demecloxiclina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, imipenem, indometacina, limociclina, minociclina, ácido nalidíxico, nitrofurantoina, penicilina, rifampicina, espiramicina, sulfacetamida de sodio, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, cefalexina, cefdinir, triclosán, ofloxacina, vancocina, gliburida, mupirocina, cefprozil, cefuroxima axetil, norfloxacin, isoniazida, lupulona, D-penicilamina, levofloxacina, gatifloxacina y trimetoprim

sustancias anticancerígenas:

que incluyen doxorubicina, 6-tioguanina, paclitaxel, docetaxel, camptotecina, acetato de megestrol, navelbina, citarabina, fludarabina, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tenipósido, vinblastina, vincristina, cisplatino, colchicina, carboplatino, procarbazona y etopósida

antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos:

que incluyen alprazolam, amoxapina, bentazepam, bromazepam, clorazipina, clobazam, clonazepam, diazepam, lorazepam, flunitrazepam, flurazepam, lornetazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, maprotilina, mianserina, nortriptilina, risperidona, sertralina, trazodona, baloperidol, trimipramina maleato fluoxetina, ondansetron, midazolam, clorpromazina, haloperidol, triazolam, clozapina, fluopromazina, decanoato de flufenazina, fluanisona, perfanazina, pimizida, proclorperazina, sulpirida, tiordazina, paroxitina, citalopram, bupropion, fenzapina, olanzapina, divalproex de sodio y venlafaxina

opioides:

que incluyen agonistas y antagonistas de receptor opioide, compuestos que presentan actividad agonista/antagonista combinada y compuestos que presentan actividad agonista parcial, que incluyen morfina, depomorfina, etorfina, diacetilmorfina, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, metadona, levometadilo, meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, codeína, hidrocodona, oxycodona, tebaína, desomorfina, nicomorfina, dipropanoil morfina, bencilmorfina, etilmorfina, fetidina, metadona, tramadol, dextropropoxifeno; naloxona y naltrexona; buprenorfina, nalbufina, butorfanol, pentazocina y etilcetociclazocina

tricíclicos:

que incluyen azotipina, amitriptilina, famotidina, prometazina, paroxatina, oxcarbazapina y mertazapina

45 anti diabéticos:

que incluyen acetohexamida, clorpropamida, glibenclaraída, gliclazida, glipizida, metformina, tolazamida, gliburida, glimepirida y tolbutamida

50 antiepilépticos:

que incluyen beclamida, carbamazepina, gapapentina, tiagabina, vigabatrina, topiramato, clonazepam, etoína, metoína, metsuximida, metilfenobarbitona, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenobarbitona, feniloína, fensuximida, primidona, sultiamina, fenitoína de sodio, monohidrato de nifurantoína, gabapentina, lamotrigina, zonisamida, etosuximida y ácido valproico

hipnóticos/sedantes y relajantes musculares:

que incluyen tartrato de zolpidem, amilobarbitona, barbitona, butobarbitona, pentobarbitona, britizolam, carbromal, clordiazepóxido, clormetiazol, etinamato, meprobamato, metacualoma, ciclobenzapreno, ciclobenzaprina, tizanidina, baclofeno, butalbital, zopiclona, atracurio, tubocurarina y fenobarbital

agentes antimicóticos, antiprotozoarios y antiparasitarios:

65 que incluyen amfotericina, nitrato de butoconazol, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, quetoconazol, miconazol, natamicina, nistatina, nitrato de sulconazol, terconazol,

## ES 2 643 643 T3

tioconazol y ácido undecenoico; benzonidazol, cloquinol, decoquinato, diyodohidroxiquinolina, furoato de diloxanida, dinitolmida, furzolidona, metronidazol, nimorazol, nitrofurazona, omidazol, terbinafina, clotrimazol, cloroquina, mefloquina, itraconazol, Pirimetamina, prazicuantel, quinacrina, mebendazol y tinidazol

5 agentes antihipertensivos y terapéuticos cardíacos:

que incluyen cardesartano, hidralazina, clonidimi, triamtereno, felodipina, gemfibrozil, fenofibrato, nifedical, prazosina, mecamilamina, doxazosina, dobutamina y cilexetil

10 agentes antimigraña:

que incluyen mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, maleato de metisergida, maleato de pizotifeno y succinato de sumatriptano

15 agentes antimuscarínicos:

que incluyen atropina, benzhexol, biperideno, etupropazina, hiosciamina, bromuro de mepenzolato, oxibutinina, oxifencilimina y tropicamida

20 agentes antineoplásicos (o inmunosupresores):

que incluyen aminoglutetimida, amsacrina, azatioprina, busulfano, clorambucilo, ciclosporina, dacarbazina, estramustina, etopósido, lomustina, melfalano, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitozantrona, procarbazona, citrato de tamoxifeno, testolactona, tacrolimus, mercaptopurina y sirolimus

25 agentes antiparkinsonianos:

que incluyen mesilato de bromocriptina, levodopa, tolcapona, ropinirol, bromocriptina, agentes hipoglucémicos tales como sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, taiazolidinadionas, cabergolina, cardipa y melato de lisurida

30 agentes antitiroideos:

que incluyen carbimazol y propiltiouracilo

35 fármacos antivirales:

que incluyen amantadina, retinovir, cidofovir, aciclovir, famciclovir, ribavirina, amprenavir, indinavir, rimantadina y efavirenz, penciclovir, ganciclovir, vidarabina, abacavir, adefovir, apmrenavir, delavirdina, didanosina, estavudina, zalcitabina, zidovudina, enfuvirtida e interferón

40 agentes inotrópicos cardíacos:

que incluyen amrinona, milrinona, digitoxina, digoxina, enoxirnona, lanatósido C y medigoxina

45 agentes hipolipidémicos e hiperlipidémicos:

que incluyen fenofibrato, clofibrato, probucol, ezetimiba y torcetrapib

50 antiinflamatorios:

que incluyen meoxicam, triamcinolona, cromolina, nedocromil, hidroxiclороquina, montelukast, zileuton, zafirlukast y meloxicam

55 antihistamínicos:

que incluyen fexofenadina, hidrato de cloral, hidroxizina, prometazina, cetirazina, cimetidina, ciclizina, meclizina, dimenhidrinato, loratadina, nizatadina y prometazina

60 antiúlcerosos:

que incluyen omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y ranitidina

65 diuréticos:

que incluyen hidroclorotiazida, amilorida, acetazolamida, furosemida y torsemida

NSAID:

5 que incluyen subgrupo diácido arilalcanoico de la clase la cual incluye diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, bromfenaco, etodolaco, indometacina, indometacina famesil, nabumetona, oxametacina, proglumetacina, sulindac y tolmetina; ácido 2-arilpropiónico (profenos) subgrupo de clase el cual incluye alminoprofeno, benoxaprofeno, carprofeno, dexibuprofeno, dexquetoprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, quetoprofeno, quetorolaco, loxoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirofeno, suprofeno, tarenfluril y ácido tiaprofénico; y ácido N-arilantranílico  
10 (ácido fenámico) subgrupo de clase el cual incluye ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico y ácido tolfenámico; trometamina, celecoxib, nepafenaco, aspirina, rofecoxib, naproxeno, sulindac, piroxicam, fenilbutazona, tolmetina, indometacina, acetaminofeno (paracetamol), tramadol y propoxifeno

15 retinoides:

que incluyen retinoides de la primera generación tales como retinol, retinal, tretinoína (ácido retinoico, retina-A), isotretinoína y alitretinoína; retinoides de la segunda generación tal como etretinato y su metabolito acitretina; retinoides de la tercera generación tal como tazaroteno, bexaroteno y adapaleno

20 hormonas y esteroides:

que incluyen hormona adrenocorticotrófica (ACTH), hormona antidiurética (vasopresina), factor auricular-natriurético (ANF), beclometasona, cortisona, escopolamina, dopamina, epinefrina, catecolaminas, colcistocinina, citrato de clomifeno, danazol, dexainetasona, dietilestilbestrol (DES), etinil estradiol, fludrocortisona, finasterida, hormona  
25 estimulante del folículo, gastrina, hidroxiprogesterona, leptina, hormona luteinizante, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, quinestrol, metiltestosterona, nandrolona, noretindrona, noretisterona, norgestrel, estradiol, estrógenos conjugados, oxandrolona, oxitocina, prednisona, progesterona, prolactina, prostaglandinas, somatostatina, estanozolol, estilbestrol, tiroxina, fosfato de prednisolona, triamcinolona, acetónido de mifepristona, budesonida, levotiroxina, testosterona, cipionato de testosterona, fluoximesterona, flutamida, furoato de mometasona, ciproterona, fluometalona, goserlina, leuprolida, calcitonina, halobetasol, hidrocortisol y tibolona

30 estatinas y derivados:

que incluyen atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, nistatina, rosuvastatina, pravastatina, orlistat y simvastatina

35 estimulantes:

que incluyen anfetamina, fentermina, tiramina, efedrina, metamaminol, fenilefrina, dexamfetamina, dexfenfluramina, fenfluramina, nicotina, cafeína y mazindol

40 vasoconstrictores:

que incluyen desmopresina

45 vasodilatadores:

que incluyen carvedilol, terazosina, fentolamina y mentol

50 sustancias contra enfermedad de Alzheimer:

que incluye levetiracetam, levitiracetam y donepezil

inhibidores de ACE

55 incluyen benzapril, enalapril, ramipril, fosinopril de sodio, lisinopril, minoxidil, isosorbide, rampril y quinapril

antagonistas beta adrenoreceptores:

60 que incluyen atenolol, timolol, pindolol, clorhidrato de propanolol, bisoprolol, esmolol, succinato de metoprolol, metoprolol y tartrato de metoprolol

antagonistas de angiotensina II:

que incluyen losartan

65 inhibidores de plaquetas:

que incluyen abciximab, clopidrogel, tirofiban y aspirina

alcoholes y fenoles:

5 que incluyen tramadol, clorhidrato de tramadol, alopurinol, calcitriol, cilostazol, soltalo, urasodiol, bromperidol, droperidol, decanoato de flupentixol, albuterol, sulfato de albuterol, carisoprodo, clobetasol, ropinirol, labetalol y metocarbamol

10 cetonas y ésteres:

que incluyen amioderona, fluticasona, espironolactona, prednisona, triazodona, desoximetasona, metilprednisona, benzonatato de nabumetona y buspirona

15 antieméticos

que incluyen metoclopramida

tratamientos oculares

20 que incluyen dorzolamida, brimonidina, olopatadina, ciclopentolato, pilocarpina y ecotiofato

agentes anticoagulantes y antitrombóticos

25 que incluyen warfarina, enoxaparina y lepirudina

tratamiento para gota

que incluye probenecida y sulfinpirazona

30 tratamientos para EPOC y asma:

que incluye ipratropio

35 tratamientos para osteoporosis:

que incluye raloxifeno, pamidronato y risedronato.

40 Los compuestos biológicamente activos preferidos particularmente incluyen lidocaina, diclofenaco, ketoralaco, prilocaina, halobetasol, hidrocortisol y combinaciones de los mismos.

Debe entenderse que los derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos biológicamente activos se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

45 El término "derivados farmacéuticamente aceptables" incluye, pero no se limita a sales, ésteres, sales de los ésteres, éteres o cualquier otro derivado que incluye precursores y metabolitos farmacéuticamente aceptables los cuales, cuando se administran a un sujeto que los necesita es capaz de proporcionar, directa o indirectamente un compuesto biológicamente activo o se describe de otra manera en este documento.

50 Del modo en el que se describe en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales las cuales, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de los humanos y animales inferiores sin resultados indebidos de toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y están conmensurados con una relación razonable beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el ámbito. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclorhídrico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en el ámbito tales como intercambio de iones. Otras sales

55 farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, birato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodihidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, larilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, oivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo

representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados utilizando contra iones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

5 El término “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a ésteres los cuales son hidrolizados in vivo e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los cuales cada porción alquilo o alquenoilo ventajosamente tiene un máximo de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

15 El término “precursores farmacéuticamente aceptables”, como se utiliza en la presente, se refiere a aquellos precursores de los compuestos biológicamente activos los cuales, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para uso en contacto con tejidos de un sujeto con una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar, indebida, conmensurado con un riesgo razonable de beneficio/riesgo, y eficaces para el uso destinado así como las formas zwitteriónica, en donde es posible, de los compuestos de la invención. El término “precursor” se refiere a compuestos que son transformados rápidamente in vivo para proporcionar el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Aunque la descripción se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 del A. C. S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drugs Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

25 Un compuesto biológicamente activo puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 30%, p/p, de la concentración total de la composición portadora. La cantidad de compuesto biológicamente activo preferiblemente es de hasta aproximadamente 10%, p/p, de manera más preferible hasta aproximadamente 6%, p/p, de manera mucho más preferible dentro del rango de aproximadamente 0.1 %, p/p a aproximadamente 5%, p/p.

30 La composición portadora mejora el suministro de un compuesto activo biológico al alterar las propiedades de A.D.M.E. del compuesto activo biológico. Sin desear unirse a teoría alguna, se considera que las propiedades A.D.M.E. de un compuesto activo biológico se alteran debido a la combinación de un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones y una concentración relativamente alta de un disolvente prótico polar que cambia la solubilidad del compuesto biológicamente activo en barreras diferentes (piel, membranas, mucosas, músculo, etc.). Este cambio de solubilidad afecta el tiempo de permanencia del medicamento en los tejidos y retrasa o acorta el tiempo en el cual el medicamento se introducirá a la fase de eliminación. De acuerdo con lo anterior, una composición portadora de la presente invención puede proporcionar la ventaja de:

- efectos secundarios reducidos (es decir, se minimiza el efecto sistémico no requerido);
- limitación de la distribución del compuesto biológicamente activo a áreas específicas (por ejemplo, direccionamiento del medicamento);
- un mejoramiento en el cumplimiento por parte del paciente (es decir, menos cantidad usada, menor aplicación);
- sensación estética mejorada (por ejemplo, de secado rápido); y
- aumento en la duración de acción y/o acortamiento del inicio.

50 Una composición portadora de la presente invención también puede mejorar la biodisponibilidad de un compuesto biológicamente activo en un sujeto.

55 La presente divulgación también se puede utilizar en un método para tratar un sujeto para una condición patológica la cual comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto biológicamente activo en una composición portadora de la presente divulgación. Las condiciones patológicas incluyen aquellas que se pueden tratar por el compuesto biológicamente activo formulado con la composición portadora.

60 El término “sujeto” como se utiliza en la presente se refiere a cualquier animal que presente síntomas asociados o causados por una condición patológica los cuales requieran tratamiento con un compuesto biológicamente activo. El animal puede ser un mamífero, preferiblemente un humano o puede ser un primate no humano o animales diferentes a los primates tales como los que se utilizan en pruebas de modelos en animales. Aunque se contempla particularmente que la formulación de la invención es adecuada para uso en el tratamiento médico de humanos, también es aplicable para tratamiento veterinario, que incluye el tratamiento de animales de compañía tales como perros y gatos y animales domésticos tales como caballos, ponis, burros, mulas, llamas, alpacas, cerdos, ganados y ovejas o animales de zoológico tales como primates, felinos, cánidos, bovinos y ungulados.

65 De manera general, los términos “tratar”, “tratamiento” y similares se utilizan en la presente para indicar afectar a un sujeto, tejido o célula para obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico

en términos de evitar completa o parcialmente una o más condiciones patológicas y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una o más condiciones patológicas.

Vías de administración

5 Las vías de administración se pueden dividir ampliamente en tres categorías por efecto, específicamente “tópicas” en donde el efecto deseado es local de manera que la sustancia se aplica: directamente en donde se desea la acción, “entérica” en donde el efecto deseado es sistémico (no local) de manera que la sustancia suministrada vía el tubo digestivo, y “parenteral” en donde el efecto deseado es sistémico de manera que la sustancia se proporciona por vías diferentes al tubo digestivo.

La Food and Drug Administration de Estados Unidos reconoce 111 vías de administración diferentes. Los siguiente es una lista no limitante de ejemplos de vías de administración.

15 Los ejemplos de vías tópicas incluyen la administración que tiene efectos locales e incluyen epicutáneas (sobre la piel) e intravítrea (sobre el ojo).

Los ejemplos de vías entéricas de administración que tienen efectos sistémicos (no local) incluyen cualquier forma de administración que involucra cualquier parte del tubo gastrointestinal tal como oral (dentro de la boca), intranasal (dentro de la nariz), rectal (dentro del recto) y vaginal (dentro de la vagina).

20 Los ejemplos de vías de administración parenterales por inyección, infusión o difusión que tienen un efecto sistémico incluyen intravenosa (dentro de una vena), intraarterial (dentro de una arteria), intramuscular (dentro de un músculo), intracardiaca (dentro del corazón), subcutánea (debajo de la piel), percutánea (por medio de una punción con aguja en la piel), intradérmica (dentro de la piel misma), intratecal (dentro del canal espinal), intraperitoneal (infusión o inyección en el peritoneo), infusión intravesical (infusión dentro de la vejiga urinaria), epidural (inyección o infusión dentro del espacio epidural), transdérmica o transcutánea (difusión a través de la piel intacta), transmucosal (difusión a través de una membrana mucosa), insuflación (difusión a través de la nariz), por inhalación (difusión a través de la boca), sublingual (debajo de la lengua) y bucal (absorbida a través del espacio entre la mejilla y las encías).

25 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden estar en cualquier forma de administración adecuada (véase, por ejemplo, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Filadelfia, Pa., Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982)). Los ejemplos de formas de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a soluciones, líquidas, suspensiones, geles, cataplasmas, parches de depósito y cremas. Las formulaciones también se pueden preparar y almacenar en una forma y se pueden suministrar en otra, por ejemplo, la formulación se puede almacenar en forma líquida y se puede suministrar en forma de una espuma. Las formulaciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el ámbito de farmacia tal como se describe en Remington J. P., *The Science and Practice of Pharmacy*, ed. A. R. Genaro, vigésima edición, Lippincott, Williams and Wilkins Baltimore, Md. (2000). Los métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto biológicamente activo con el portador y después, si es necesario, conformar la formulación en el producto deseado.

Preparación de una composición portadora

45 Una composición portadora de la presente invención se puede preparar por una diversidad de técnicas.

Un método de preparación de la composición portadora involucra combinar componentes de la composición portadora, en cantidades adecuadas, con agitación, hasta que se obtiene homogeneización completa.

50 En un método preferido, un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones se combina con un disolvente prótico polar y se calienta a 40°C hasta que se forma una solución. Una fase acuosa, habitualmente de menor volumen se calienta a 40°C y después se agrega a gotas a la solución para formar la composición portadora. De manera alternativa, en algunas circunstancias el compuesto fosfato del agente de transferencia de electrones combinado con el solvente prótico polar se puede agregar a gotas a la fase acuosa. El pH final de la composición portadora se puede ajustar para mejorar la estabilidad, por ejemplo, mediante la adición de hidróxido de sodio. La composición portadora habitualmente es una solución clara o translúcida.

Dependiendo de la solubilidad y estabilidad del compuesto biológicamente activo, se puede disolver ya sea en fase acuosa o en el disolvente.

60 La composición portadora opcionalmente puede comprender de modo adicional uno o más excipientes. Una persona experta en el ámbito de la invención podrá apreciar los excipientes adecuados los cuales se pueden incluir con una composición portadora o una formulación de la presente invención. La selección de otros excipientes dependerá de las características del compuesto biológicamente activo y la forma de administración utilizada. Los ejemplos de otros excipientes incluyen disolventes adicionales tales como agua, espesantes o agentes gelificantes, surfactantes, reguladores, emolientes, edulcorantes, desintegrantes, sabores, colores, fragancias, electrolitos, modificadores de apariencia, polímeros espumantes de película, propelentes y similares. Los edulcorantes adecuados incluyen

sacarosa, lactosa, glucosa, aspartame o sacarina. Los desintegradores adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, povidona, goma de xantano, bentonita, ácido algínico o agar. Los agentes gelificantes adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC) y carbopol. Los saborizantes adecuados incluyen aceite de menta, aceite de gaulteria, saborizantes de cereza, naranja y frambuesa. Los propelentes adecuados incluyen butano, dióxido de carbono, etano, hidroclofluorocarburos, isobutano, nitrógeno, óxido nítrico, propano, dimetiléter, isopentanol, pentano y mezclas de los mismos tales como Propelente A-46 (propano 20% e isobutano 80%). La concentración relativamente alta de disolvente orgánico puede evitar la necesidad de agregar conservadores adicionales; no obstante, si se considera necesario, los conservadores adecuados que se pueden agregar incluyen benzoato de sodio, metilparabeno, propilparabeno y bisulfito de sodio.

La cantidad de excipiente o de excipientes, si están presentes, preferiblemente es de hasta 10% p/p, más preferiblemente de hasta aproximadamente 5% p/p, de modo mucho más preferible de hasta aproximadamente 3% p/p e incluso de manera más preferible ya sea 0.01-3% p/p o 0.1-1% p/p de la concentración total de la composición portadora.

La composición portadora y la formulación de acuerdo con la presente invención se ha encontrado que son físicamente estables, que no tienen un tamaño de partícula mayor de 300 nm. Tampoco hay transformación espontánea de sol-gel.

#### Figuras

Se describirán los ejemplos con referencia a las figuras anexas, en las cuales:

La figura 1 muestra el suministro transdérmico de formulaciones que comprenden oxicodona en células de Franz in vitro;

La figura 2A y la figura 2B muestran el comportamiento relativo de formulaciones que comprenden oxicodona en una respuesta de dosis;

La figura 3 muestra resultados de deposición cutánea comparativa de formulaciones que comprenden lidocaína;

La figura 4 muestra resultados de deposición cutánea comparativa de formulaciones que comprenden diclofenaco; y

La figura 5 muestra resultados de deposición cutánea comparativa de formulaciones que comprenden ketorolac.

#### EJEMPLOS

Diversas modalidades/aspectos de la presente invención se describirán ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

#### Ejemplo 1

Se preparan composiciones portadoras de acuerdo con el método preferido descrito anteriormente.

Cada una de las composiciones portadoras está constituida de 1% p/p de una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo) en una relación de 8:2 y agua, y las siguientes concentraciones de disolvente prótico polar:

	% de disolvente prótico polar
(i)	50%, p/v de etanol
(ii)	60%, p/v de etanol
(iii)	70%, p/v de etanol
(iv)	80%, p/v de etanol
(v)	90%, p/v de etanol

#### Método de ciclado térmico

Las composiciones portadoras se refrigeraron a aproximadamente 5°C durante aproximadamente 12 horas y después se sometieron a una temperatura de aproximadamente 30°C durante aproximadamente 12 horas por 3 ciclos. Entre cada cambio de temperatura las composiciones portadoras se dejaron a temperatura ambiente durante 3 horas y se observaron para detectar cualquier turbidez y precipitación.

	claridad de la solución	Precipitado
(i)	ligeramente turbia	ninguno
(ii)	clara	ninguno

(iii)	clara	ninguno
(iv)	clara	ninguno
(v)	clara	ninguno

Ejemplo 2

5 Este ejemplo compara el suministro percutáneo de oxicodona in vitro utilizando una formulación de la presente invención (formulación 2A) y una formulación la cual comprende una concentración baja de disolvente prótico polar (formulación 2B). Los detalles de cada formulación son los siguientes:

Formulación 2A	
Componentes	cantidades
Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di- (tocoferilo) en una relación de 6:4	1% p/p
Isopropanol	70% p/p
Oxicodona masa molecular: 315.40 g/mol punto de fusión: 218-220°C	5% p/p
hidroxipropilcelulosa (HPC) H	1% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

Formulación 2B	
Componentes	cantidades
Una mezcla de fosfato de mono-( tocoferilo) y fosfato de di- (tocoferilo) en una relación de 7:3	2% p/p
Isopropanol	10% p/p
Etanol	10% p/p
Oxicodona	1.5% p/p
Carbopol NF10	0.25% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	
La formulación 2A tiene un pH de 6. La formulación 2B tiene un pH de 6.4.	

10 Método

Se prepara la formulación 2A de acuerdo con el método preferido descrito anteriormente. La formulación 2B se prepara de un modo similar.

15 Se utiliza piel abdominal de rata de espesor completo en células de difusión Franz verticales de 12 ml (PermeGear, PA). Se mata a las ratas por asfixia utilizando CO<sub>2</sub> gaseoso y se rasura y extirpa con cuidado el área abdominal. Toda la grasa subyacente y el tejido conjuntivo se eliminan. La piel se congela plana entre láminas delgadas de aluminio y se almacena a -20°C hasta la mañana del experimento.

20 Se utiliza PBS en las células Franz como la solución receptora (12 ml) y las células de Franz tienen un área superficial de 1.77 cm<sup>2</sup>. Durante los experimentos las células se mantienen a 32°C. Se utiliza dosificación finita (40 µl) para aproximar las condiciones que van a ser utilizadas in vivo. Las soluciones receptoras se muestrean regularmente durante 4 horas para determinar la absorción percutánea de oxicodona y se analizan utilizando HPLC. Los resultados se presentan en la figura 1. Los resultados son los promedios de n=8-10 celdas de difusión realizadas a través de dos días separados. Las barras representan SEM.

Resultados

30 Se encontró que la formulación 2A, la cual tiene una concentración de solvente prótico polar de 70% p/p, puede mantener una concentración de oxicodona de 5% p/p. La formulación 2B, la cual tiene una concentración de disolvente prótico polar de 20% p/p, por otra parte, únicamente puede mantener una concentración máxima de oxicodona de 1.5% p/p.

35 Aunque ambas formulaciones son capaces de suministrar transdérmicamente oxicodona, el resultado muestra que, después de 4 horas, aproximadamente 130 µg de oxicodona fue suministrado por la formulación 2A en comparación con aproximadamente 18 µg suministrado por la formulación 2B.

40 El tiempo de secado de la formulación 2A lleva a una velocidad de suministro rápida (es decir, entrada), además de una cantidad total aumentada. El flujo lineal (J) de la absorción percutánea de oxicodona para la formulación 2A es de 40 µg.h/cm<sup>2</sup> mientras que la formulación 2B tuvo un flujo de 5.54 µg.h/cm<sup>2</sup>.

Aunque tanto el flujo y la cantidad de oxidodona suministrada aumentados se pueden atribuir parcialmente a una concentración aumentada de oxidodona (y una dosis subsecuente), los resultados muestran que la formulación 2A también tiene una mayor disponibilidad. El porcentaje de oxidodona suministrada a partir de la dosis aplicada total es de aproximadamente 8% con la formulación 2A en comparación con solo aproximadamente 3% con la formulación 2B.

Conclusión

La formulación 2A fue capaz de una concentración aumentada de oxidodona en relación a la formulación 2B. La formulación 2A también muestra una mejor absorción percutánea de oxidodona, con respecto tanto a la velocidad como a la oxidodona total suministrada y una biodisponibilidad superior.

Ejemplo 3

Este ejemplo es un estudio de respuesta de dosis que compara el desempeño de una formulación de la presente invención (formulación 3A) y una formulación acuosa (formulación 3B) para determinar su comportamiento relativo en una respuesta de dosis. Los detalles de cada formulación son los siguientes:

Formulación 3A	
Componentes	Cantidades
Una mezcla de fosfato de mono- (tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo) en una relación de 6:4	1% p/p
Isopropanol	70% p/p
Oxidodona Masa molecular: 315.40 g/mol Punto de fusión: 218-220°C	5% p/p
HPCH	1% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

Formulación 3B	
Componentes	Cantidades
Una mezcla de sal monosódica de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di- (tocoferilo) en una relación de 2:1	10.8% p/p
HCl de oxidodona Masa molecular: 351.83 g/mol	0.7% p/p
Pemulen	0.7% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

La formulación 3A tiene un pH de 6. La formulación 3B tiene un pH de 8.

Método

La formulación 3A se prepara de acuerdo con el método preferido descrito anteriormente. La formulación 3B se prepara de modo similar.

Se utiliza piel abdominal de rata de espesor completo en celdas de difusión Franz verticales de 12 ml (PermeGear, PA). Se mata a las ratas por asfixia utilizando CO<sub>2</sub> gaseoso y se rasura y extirpa cuidadosamente el área abdominal. Se elimina toda la grasa y tejido conjuntivo subyacentes. La piel se congela plana entre láminas de lámina delgada de aluminio y se almacena a -20°C hasta la mañana del experimento.

Se utiliza PBS en las células Franz como la solución receptora (12 ml) y las células de Franz tienen un área superficial de 1.77 cm<sup>2</sup>. Durante los experimentos las células se mantienen a 32°C. Se utiliza dosificación finita (20-60 µl) para aproximar las condiciones que van a ser utilizadas in vivo. Las soluciones receptoras se muestrean regularmente durante 4 horas para determinar la absorción percutánea de oxidodona y se analizan utilizando HPLC. Los resultados se presentan en la figura 2A y en la figura 2B.

Resultados

La formulación 3A tiene un flujo transdérmico aumentado en comparación con la formulación 3B. El uso de una concentración alta de disolvente prótico polar (formulación 3A) permite que se formulen cantidades equivalentes de la forma preferida de oxidodona (base; 5% p/p).

Con dosis equivalentes entre 10-20  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ , la formulación 3A suministra dos veces tanto oxidodona como la formulación 3B, en donde ambas formulaciones presentan una buena respuesta de dosis. A una dosis de 30  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$  no se observa incremento adicional en el suministro transdérmico con la formulación 3B. La respuesta de dosis continúa para la formulación 3A incluso a la dosis más alta de 30  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ .

5 Conclusión

Este estudio de respuesta de dosis muestra particularmente que una formulación de la presente invención (formulación 3A) permite un rango dinámico más amplio en la respuesta de dosis.

10 Ejemplo 4

Este ejemplo compara la estabilidad, deposición cutánea y otras propiedades de la formulación 4A y una formulación la cual comprende una concentración baja de disolvente prótico polar (formulación 4B). Los detalles de cada formulación son los siguientes:

15

Formulación 4A	
Componentes	Cantidades
Una mezcla de fosfato de mono- (tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo) en una relación de 8:2	1% p/p
Etanol	80% p/p
Lidocaína base Masa molecular: 234.34 Punto de fusión: 68°C	5% p/p
Hidroxipropilcelulosa (grado GPHX, en donde G es el grado de masa molecular, PHX significa grado farmacéutico)	3% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

Formulación 4B	
Componentes	Cantidades
Una mezcla de fosfato de mono- (tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo) en una relación de 2:1	1% p/p
Etanol	30% p/p
Lidocaína base Masa molecular: 234.34 Punto de fusión: 68°C	1% p/p
Carbopol (CP934)	1% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

20 Método

Se prepara la formulación 4A de acuerdo con el método preferido descrito anteriormente. La formulación 4B se prepara de modo similar.

25 Resultados

Los resultados de una prueba de estabilidad visual muestran que, después de 3 días de almacenamiento, no hay cambios físicos observados con la formulación 4A mientras que se ha formado un precipitado con la formulación 4B.

30 Después de 4 horas de administración, la formulación 4A tiene una deposición cutánea significativa ( $\mu\text{g}$ ) en comparación con la formulación 4B, como se muestra en la figura 3.

Conclusión

35 Los resultados muestran que una formulación 4A de la presente invención es estable y presenta un suministro mejorado en comparación con la formulación 4B.

Ejemplo 5

40 Este ejemplo compara la estabilidad, deposición cutánea y otras propiedades de la formulación 5A y una formulación la cual comprende una concentración baja de disolvente prótico polar (formulación 5B). Los detalles de cada formulación son los siguientes:

## ES 2 643 643 T3

Formulación 5A	
Componentes	Cantidades
Una mezcla de fosfato de mono- (tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo) en una relación de 6:4	1% p/p
Isopropanol	70% p/p
Diclofenaco dietilamina	2% p/p
Hidroxipropilcelulosa (grado GPHX, en donde G es el grado de masa molecular, PHX significa grado farmacéutico)	3% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

Formulación 5B	
Componentes	Cantidades
Una mezcla de fosfato de mono- (tocoferilo) y fosfato de di-(tocoferilo) en una relación de 6:4	1% p/p
Isopropanol	10% p/p
Diclofenaco dietilamina	1% p/p
Hidroxipropilcelulosa (grado GPHX, en donde G es el grado de masa molecular, PHX significa grado farmacéutico)	0.6% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

### Método

- 5 La formulación 5A de diclofenaco se prepara de acuerdo con el método preferido descrito anteriormente. La formulación 5B se prepara de modo similar.

### Resultados

- 10 Los resultados de una prueba de estabilidad visual muestran que, después de 3 días de almacenamiento, no hay cambio físico observado con la formulación 5A mientras que se ha formado un precipitado con la formulación 5B.
- 15 Después de 4 horas de administración, la formulación 5A tiene una deposición cutánea significativa ( $\mu\text{g}$ ) en comparación con la formulación 5B, como se muestra en la figura 4. En la figura 4, las formulaciones 5A y 5B también se comparan con el producto disponible comercialmente que comprende el diclofenaco Voltaren®.

### Conclusión

- 20 Los resultados muestran que la formulación 5A es estable y tiene un suministro mejorado en comparación con la formulación 5B.

### Ejemplo 6

- 25 Este ejemplo compara la estabilidad, permeación cutánea y otras propiedades de la formulación 6A y una formulación la cual comprende una concentración baja de disolvente prótico polar (formulación 6B). Los detalles de cada formulación son los siguientes:

Formulación 6A	
Componentes	cantidades
Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di- (tocoferilo) en una relación de 6:4	1% p/p
isopropanol	70% p/p
ketorolac trometamina	2% p/p
hidroxipropilcelulosa (grado GPHX, en donde G es el grado de masa molecular, PHX significa el grado farmacéutico)	3% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

Formulación 6B	
Componentes	cantidades
Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di- (tocoferilo) en una relación de 6:4	1% p/p
isopropanol	10% p/p

## ES 2 643 643 T3

ketorolac trometamina	2% p/p
hidroxipropilcelulosa (grado GPHX, en donde G es el grado de masa molecular, PHX significa el grado farmacéutico)	0.6% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

### Método

5 La formulación 6A se prepara de acuerdo con el método preferido descrito anteriormente. La formulación 6B se prepara de un modo similar.

Una prueba de permeación cutánea similar a la realizada en el ejemplo 2 también se lleva a cabo con las formulaciones.

### 10 Resultados

Los resultados de una prueba de estabilidad visual muestran que, después de 3 días de almacenamiento, no hay cambios físicos observados con la formulación 6A mientras que se ha formado un precipitado con la formulación 6B.

15 Después de 4 horas de administración, la formulación 6A tiene una deposición cutánea significativa (µg) en comparación con la formulación 6B, como se muestra en la figura 5.

### Conclusión

20 Los resultados muestran que la formulación 6A es estable y tiene un suministro mejorado, en comparación con la formulación 6B.

### Ejemplo 7

25 Este ejemplo compara la estabilidad y otras propiedades de la formulación 7A y una formulación la cual comprende una concentración baja de disolvente prótico polar (formulación 7B). Los detalles de cada formulación son los siguientes:

Formulación 7A	
Componentes	cantidades
Una mezcla de fosfato de mono-( tocoferilo) y fosfato de di- (tocoferilo) en una relación de 6:4	1% p/p
isopropanol	70% p/p
felodipina	1% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

Formulación 7B	
Componentes	cantidades
Una mezcla de fosfato de mono-(tocoferilo) y fosfato de di- (tocoferilo) en una relación de 2:1	1% p/p
Isopropanol	10% p/p
Felodipina	1% p/p
Hidroxipropilcelulosa (grado GPHX, en donde G es el grado de masa molecular, PHX significa el grado farmacéutico)	3% p/p
QS dH <sub>2</sub> O	

### 30 Método

La formulación 7A se prepara de acuerdo con el método preferido descrito anteriormente. La formulación 7B se prepara de un modo similar.

### 35 Resultados

Los resultados de una prueba de estabilidad visual muestran que, después de 3 días de almacenamiento, no se observaron cambios físicos con la formulación 7A mientras que se ha formado un precipitado con la formulación 7B.

40 Después de 4 horas de administración, la formulación 7A tiene una deposición cutánea significativa (µg) en comparación con la formulación 7B.

Conclusión

Los resultados muestran que la formulación 7A es estable y tiene un suministro mejorado, en comparación con la formulación 7B.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición portadora para suministro de un compuesto biológicamente activo que comprende:

5 i) un compuesto fosfato de un agente de transferencia de electrones que es una mezcla de un mono-(tocoferil) fosfato y un di-(tocoferil) fosfato; y

10 ii) un disolvente prótico polar, en el que el disolvente prótico polar es un alcohol acíclico C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>; y la concentración de disolvente prótico polar está dentro del rango 60% p/p, a aproximadamente 90% p/p de la concentración total de la composición portadora;

en el que el compuesto biológicamente activo es lipófilo con un valor logP dentro del rango de 1 a 5, tiene una masa molecular de menos de 1000 Daltons y tiene un punto de fusión de menos de 400°C.

15 2. La composición portadora de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración de disolvente prótico polar está dentro del rango de aproximadamente 65% p/p, a aproximadamente 85% p/p; a aproximadamente 70% p/p a aproximadamente 80% p/p, o aproximadamente 60% p/p, a aproximadamente 70%, p/p, o aproximadamente 80% p/p, a aproximadamente 90% p/p.

20 3. La composición de portadora de la reivindicación 1, en el que la mezcla de un de mono-(tocoferil) fosfato y un di-(tocoferil) fosfato comprende las sales de sodio o potasio de los fosfatos.

25 4. La composición portadora de la reivindicación 1, en el que la mezcla de un mono-(tocoferil) fosfato y un di-(tocoferil) fosfato en una relación de por lo menos 2:1, o dentro del rango de 4:1 a 1:4 o dentro del rango 6:4 a la 8:2.

30 5. La composición portadora de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fosfato de un agente de transferencia de electrones está presente en una cantidad dentro del rango de 0.01% p/p a 20% p/p, o 0.01% p/p a 10% p/p, o 0.01% p/p a 5% p/p, o 0.01% p/p a 2% p/p, o 5% p/p a 10% p/p, o 10% p/p a 15% p/p, o 0.05% p/p, o 0.1 % p/p o 1% p/p de la concentración total de la composición portadora.

35 6. Una formulación que comprende una composición portadora de la reivindicación 1 y un compuesto biológicamente activo, en el que el compuesto biológicamente activo es lipófilo que tiene un valor logP dentro del rango de 1 a 5, y tiene una masa molecular de menos de aproximadamente 1000 Daltons y/o tiene un punto de fusión de menos de aproximadamente 400°C.

7. La formulación de la reivindicación 6, en el que el compuesto biológicamente activo está presente en una cantidad de hasta 30% p/p de la concentración total de la composición portadora, o está presente en una cantidad de hasta 5% p/p de la concentración total de la composición portadora.

40 8. La formulación de la reivindicación 7, en el que el compuesto biológicamente activo es seleccionado del grupo compuesto por lidocaína, diclofenaco, ketorolac, prilocaína, halobetasol, hidrocortisor y combinaciones de los mismos.

45 9. El uso de un portador de la composición de la reivindicación 1 para mejorar el suministro de un compuesto biológicamente activo formulado con la composición portadora, o para modificar propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un compuesto biológicamente activo, o para mejorar la biodisponibilidad de un compuesto biológicamente activo en un sujeto.

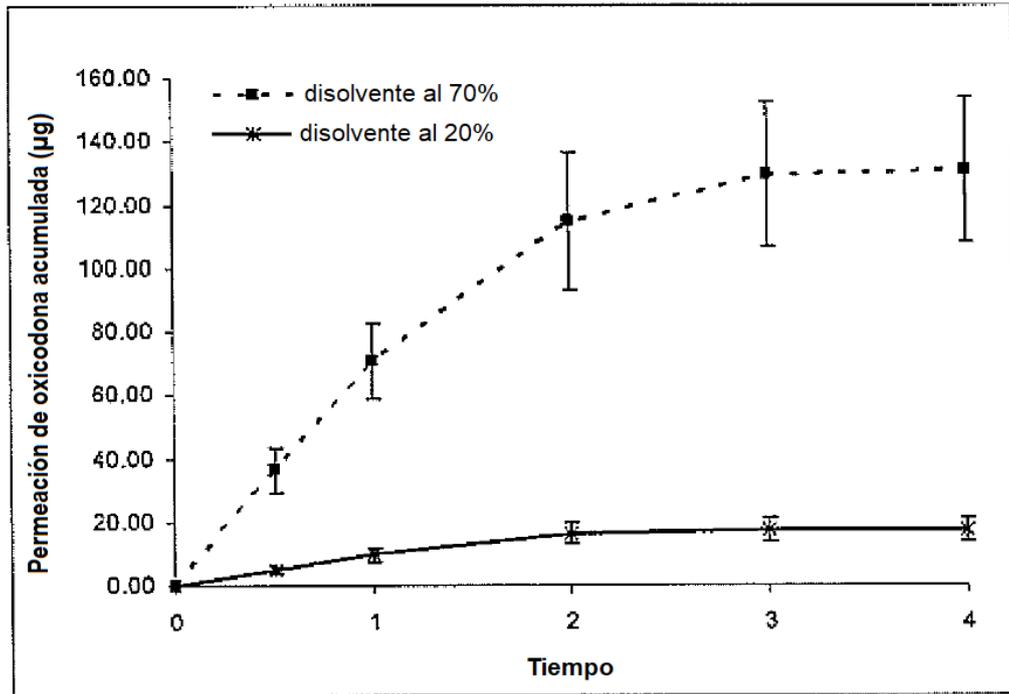


FIGURA 1

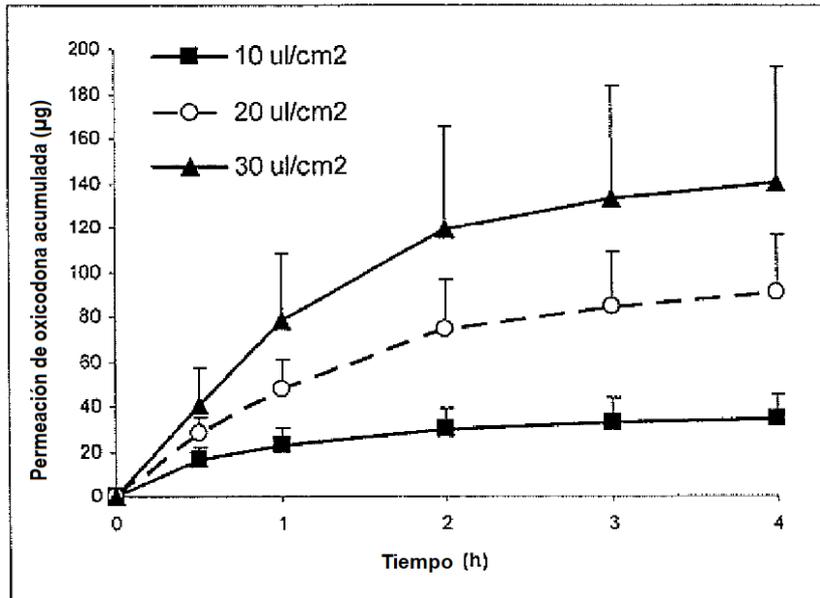


FIGURA 2A

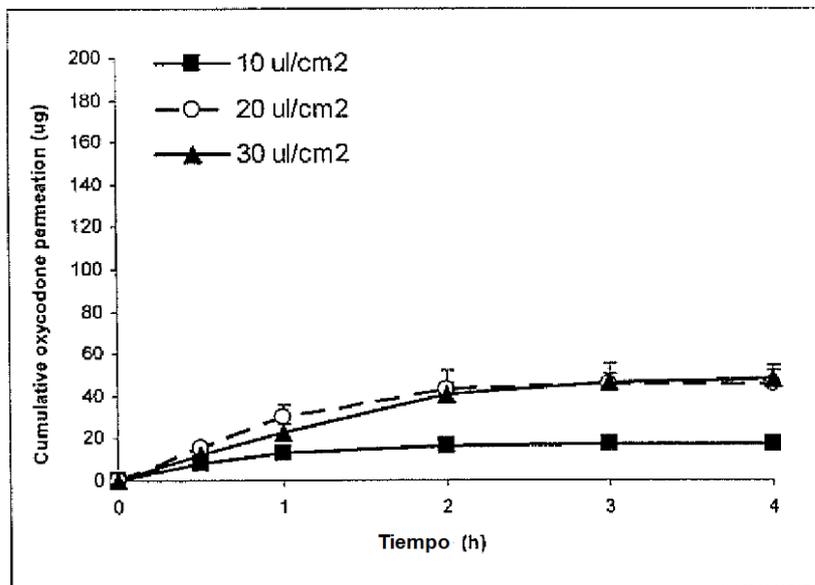


FIGURA 2B

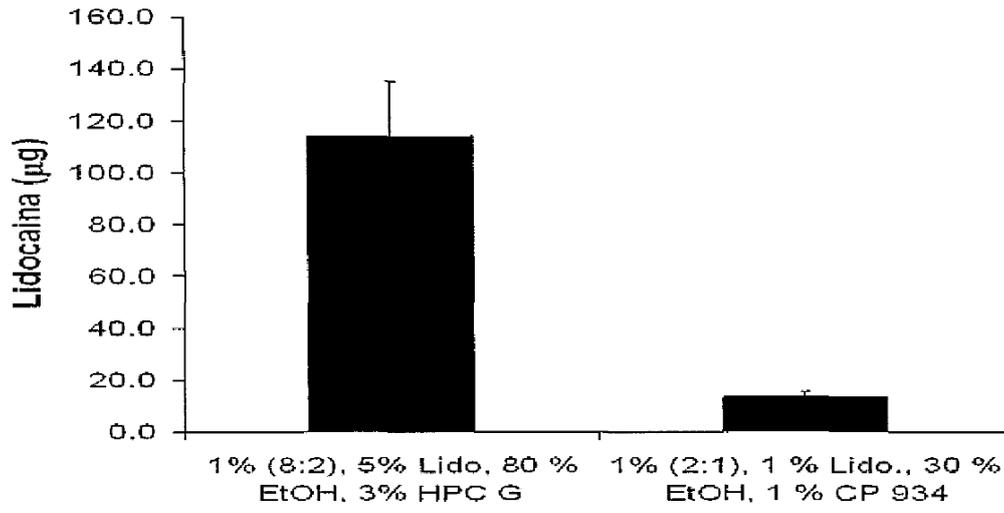


FIGURA 3

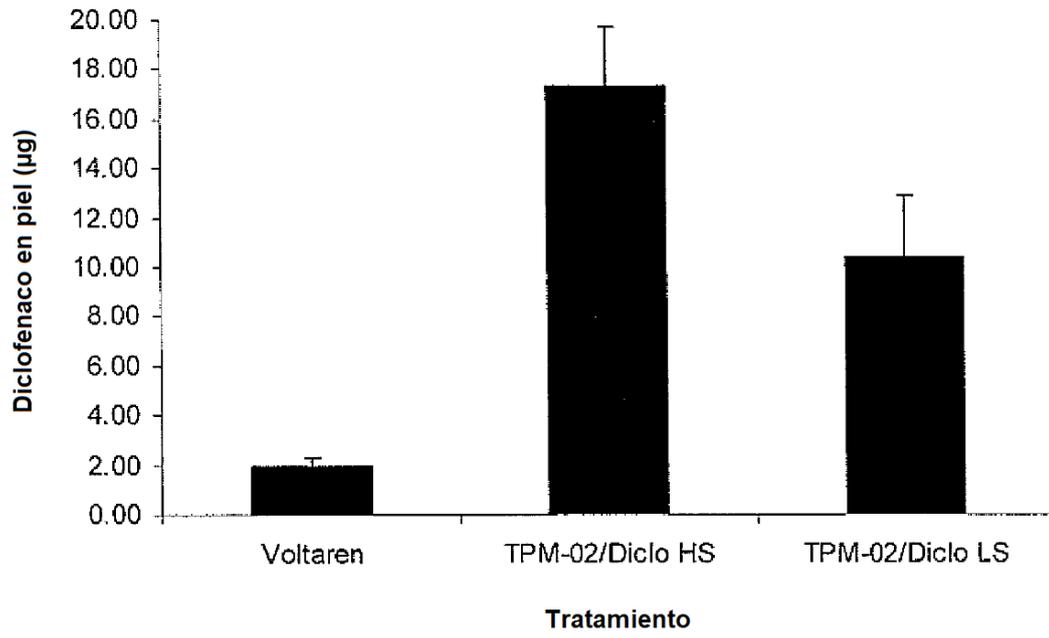


FIGURA 4

### Depósito de ketorolac en piel abdominal de rata

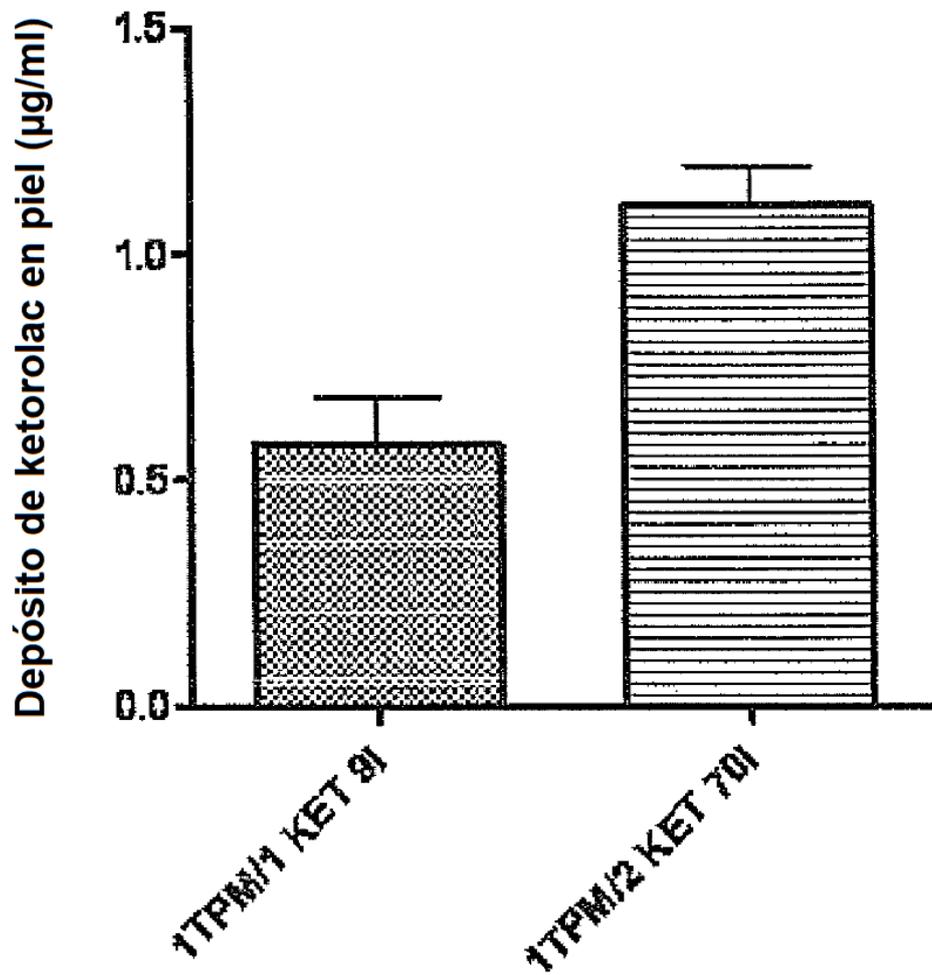


FIGURA 5