

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 487**

51 Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2012 PCT/KR2012/006855**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13032207**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2012 E 12826818 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2750667**

54 Título: **Preconcentrado lipídico de liberación sostenida de sustancia farmacológicamente activa y composición farmacéutica que comprende el mismo**

30 Prioridad:

30.08.2011 KR 20110087160

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

02.04.2018

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)**

**8 Chungjeong-ro Seodaemun-gu
Seoul 120-756, KR**

72 Inventor/es:

**KO, JIN YOUNG;
KIM, JI YEON;
PARK, SO HYUN;
AN, SUNG WON y
KI, MIN HYO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 661 487 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

Preconcentrado lipídico de liberación sostenida de sustancia farmacológicamente activa y composición farmacéutica que comprende el mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un preconcentrado lipídico de liberación sostenida de una sustancia farmacológicamente activa y a una composición farmacéutica que comprende el mismo.

10 Antecedentes de la técnica

Las formulaciones de liberación sostenida se diseñan para liberar una única dosis de una sustancia farmacológicamente activa a una velocidad predeterminada con el fin de mantener la concentración en plasma eficaz de la sustancia en el torrente sanguíneo durante un periodo específico de tiempo, con una minimización de los efectos secundarios causados por múltiples dosis.

15 El PLGA [poli(ácido láctico-co-glicólico)] es un representante de los materiales biodegradables actualmente usados que están aprobados para su uso en la liberación sostenida por la *Food and Drug Administration* (FDA). La patente de EE. UU. con n.º 5.480.656 notificó la liberación sostenida de una sustancia farmacológicamente activa por medio de la degradación de PLGA para dar ácido láctico y ácido glicólico a lo largo de un periodo específico de tiempo *in vivo*. Sin embargo, los productos de degradación ácida de PLGA inducen inflamación, crecimiento celular decreciente (K. Athanasiou, G. G. Niederauer y C. M. Agrawal, *Biomaterials*, 17, 93 (1996)).

25 Para la liberación sostenida, Las partículas sólidas de PLGA de 10 ~ 100 micrómetros de diámetro, incluyendo un fármaco en el mismo, se han de inyectar. La inyección de las partículas sólidas de PLGA se ve acompañada por dolor o inflamación, debido a que la partícula sólida de 10 ~ 100 micrómetros de diámetro se debería aplicar a través de una inyección sc o im y se degrada durante un periodo de hasta varios meses en el sitio de inyección. Por lo tanto, existe la necesidad de una formulación de liberación sostenida novedosa que suministre la concentración eficaz en plasma de una sustancia farmacológicamente activa durante un periodo de tiempo prolongado con un cumplimiento mejorado del paciente.

35 Culminando con la presente invención, un estudio intensivo y minucioso de los inventores de la presente invención en la formulación de liberación sostenida condujo a los hallazgos de que un preconcentrado lipídico que comprende a) un éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos o más grupos -OH (hidroxilo); b) un fosfolípido; y c) un endurecedor de cristal líquido, libre de un grupo ionizable, que tiene un resto hidrófobo de 15 a 40 átomos de carbono con un grupo triacilo o una estructura de anillo de carbono, existe como un estado líquido en ausencia de fluido acuoso y realiza una transición a un cristal líquido de tipo gel tras la exposición a fluido acuoso, mostrando un perfil de liberación sostenida excelente, y que el preconcentrado es seguro para el cuerpo y muy biodegradable.

Se da una descripción de las técnicas anteriores pertinentes para la presente invención, posteriormente.

45 La publicación de patente internacional con n.º WO 2005/117830 describe una preformulación que comprende una mezcla cristalina no líquida de baja viscosidad de: al menos un diacil lípido neutro y/o al menos un tocoferol, al menos un fosfolípido, y al menos un disolvente orgánico de baja viscosidad, biocompatible y que contiene oxígeno. La publicación de patente internacional con n.º WO 2006/075124 divulga preformulaciones de una mezcla de baja viscosidad que contiene al menos un diacil glicerol, al menos una fosfatidil colina, al menos un disolvente orgánico que contiene oxígeno, y al menos un análogo de somatostatina. Todas estas preformulaciones liberan los materiales farmacológicamente activos *in vivo* durante dos semanas o un plazo mayor, pero el uso de un diacil lípido, un componente esencial para las preformulaciones, como un excipiente farmacéutico, no es utilizable y se ha de probar que sea lo bastante seguro. Otra diferencia con la presente invención es que se ha hallado que los disolventes orgánicos usados en las publicaciones disminuyen la actividad de algunos fármacos (H. Ljusberg-Wahre, F. S. Nielse, 298, 328-332 (2005); H. Sah, Y. Bahl, *Journal of Controlled Release* 106, 51-61(2005)).

55 La patente de EE. UU. con n.º 7.731.947 divulga una composición que comprende: una formulación particulada que comprende un interferón, sacarosa, metionina y un tampón de citrato, y un vehículo de suspensión que comprende un disolvente tal como benzoato de bencilo, donde la formulación particulada se dispersa en el vehículo de suspensión. En un ejemplo, se describe que se disuelve fosfatidilcolina junto con vitamina E (tocoferol) en un disolvente orgánico y se usa para dispersar la formulación particulada en el mismo. Sin embargo, esta composición es diferente de la formulación en solución transparente y filtrable de la presente invención ya que la composición se usa para dispersar partículas sólidas y no permite la formación de cristales líquidos.

65 La patente de EE. UU. con n.º 7.871.642 divulga un método para preparar una dispersión para suministrar un agente farmacológicamente activo, que comprende dispersar una mezcla homogénea de un fosfolípido, un coemulsionante de polioxietileno, triglicérido y etanol en agua, donde el coemulsionante de polioxietileno se selecciona de entre

ésteres de ácidos grasos de sorbitano polietoxilados (polisorbato) y derivados de vitamina E polietoxilados. Los ésteres de ácidos grasos de sorbitano polietoxilados y derivados de vitamina E polietoxilados, obtenidos al conjugar el polímero hidrófilo polioxietileno con éster de ácido graso de sorbitano y vitamina E, respectivamente, son de una estructura bastante diferente de la del éster de ácido graso de sorbitano y la vitamina E. Estos se usan normalmente como tensioactivos hidrófilos utilizando la propiedad del polioxietileno, que es diferente del componente de la presente invención.

La patente de EE. UU. con n.º 5.888.533 divulga una composición fluida para formar un implante biodegradable sólido *in situ* dentro de un cuerpo, que comprende: un material biodegradable no polimérico insoluble en agua; y un disolvente orgánico y biocompatible que solubiliza al menos parcialmente el material no polimérico insoluble en agua y es miscible o dispersable en agua o fluidos corporales, y es capaz de difundirse fuera de o lixiviarse de la composición en un fluido corporal tras su colocación dentro de un cuerpo, tras lo cual el material no polimérico se coagula o precipita para formar el implante sólido. En esta composición, esteroides, ésteres de colesterol, ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido graso de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, alcoholes grasos, ésteres de alcoholes grasos con ácidos grasos, anhídridos de ácidos grasos, fosfolípidos, lanolina, alcoholes de lanolina, y mezclas de los mismos se describen como el material no polimérico, y se usa etanol como disolvente. Sin embargo, las diferencias con respecto a la presente invención radican en que esta composición no puede formar cristales líquidos y se diseña para formar implantes sólidos mediante la coagulación o precipitación simple de materiales insolubles en agua y que se usa necesariamente una gran cantidad del disolvente orgánico.

Divulgación de la invención

Problema técnico

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un preconcentrado lipídico a base de un éster insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos grupos -OH (hidroxilo) que presenta una seguridad y una biodegradabilidad significativamente altas y existe un estado líquido ventajoso para aplicaciones de inyección de una forma de dosificación al tiempo que adopta la forma de un cristal líquido tras la exposición a fluido acuoso, potenciando de ese modo la liberación sostenida de un fármaco *in vivo*.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un preconcentrado lipídico que se puede inyectar sin producir dolor o inflamaciones, problemas con las formulaciones convencionales.

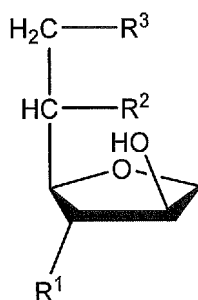
Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende adicionalmente un principio farmacológicamente activo más el preconcentrado de la presente invención.

Solución al problema

De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención proporciona un preconcentrado lipídico para una liberación sostenida, que comprende a) un éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos o más grupos -OH (hidroxilo); b) un fosfolípido; y c) un endurecedor de cristal líquido, libre de un grupo ionizable, que tiene un resto hidrófobo de 15 a 40 átomos de carbono con un grupo triacilo o una estructura de anillo de carbono, donde dicho preconcentrado lipídico existe como una fase líquida en ausencia de fluido acuoso y adopta la forma de un cristal líquido en presencia de fluido acuoso.

El éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con dos o más grupos -OH (hidroxilo), útil en la presente invención, se representa por la siguiente Fórmula Química 1:

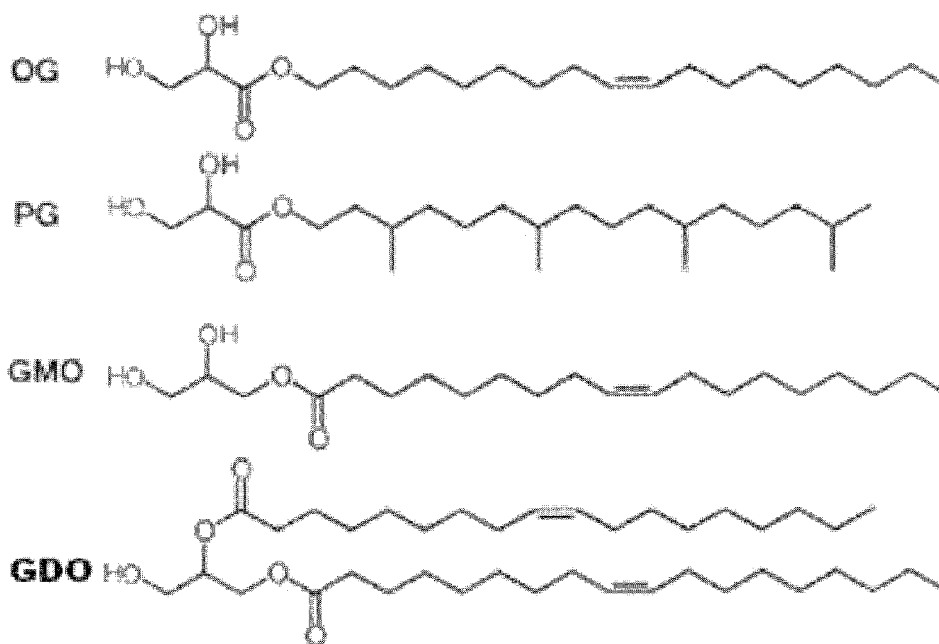
[Fórmula química 1]



donde R1 es OH, R2 es OH o R y R3 es R donde R es un alquiléster de 4 a 30 átomos de carbono con uno o más enlaces insaturados.

El éster de ácido graso de sorbitano, que explica la formación de un cristal líquido en la presente invención, es diferente de homólogos convencionales tales como glicerato de oleílo (OG), glicerato de fitanilo (PG) y monooleato de glicerina (GMO), dioleato de glicerina (GDO, un tipo de diacilglicerol) de la siguiente Fórmula Química 2. Es decir, las moléculas convencionales responsables de las fases cristalinas líquidas comparten la estructura común que consiste en una cabeza polar derivada de glicerina o ácido glicérico y una cola no polar derivada de un alcohol lipídico o ácido graso.

[Fórmula química 2]



Sin embargo, las moléculas convencionales responsables de las fases cristalinas líquidas son un tanto difíciles de aplicar al desarrollo de medicaciones debido a las siguientes desventajas. El glicerato de oleílo (OG) y el glicerato de fitanilo (PG), a pesar de ser capaces de adoptar fácilmente la forma de cristales líquidos, rara vez se usan como excipientes farmacéuticos para la medicina humana debido a su toxicidad relativamente alta. Por otro lado, el monooleato de glicerina es útil como un excipiente farmacéuticamente aceptable, pero presenta una cristalinidad débil para formar cristales líquidos necesarios para medicaciones de liberación sostenida.

El dioleato de glicerol, que se usa en la publicación de patente internacional con n.º WO 2005/117830 tal como se ha descrito anteriormente, es un diacil lípido con glicerina que funciona como una cabeza polar. Esta molécula no se usa generalmente como un excipiente farmacéutico debido a que su seguridad no se ha probado aún. Además, esta presenta una biodegradabilidad significativamente pobre.

Como resultado de una investigación intensiva y minuciosa, los inventores de la presente invención hallaron que los ésteres de ácidos grasos insaturados de sorbitano tienen ventajas frente a las moléculas cristalinas líquidas usadas convencionalmente, derivados de glicerina o de ácido glicérico ya que estas forman cristales líquidos muy eficaces para la liberación sostenida de principios activos, con superioridad en cuanto a la seguridad y biodegradabilidad y son aplicables al desarrollo de productos médicos superando los problemas encontrados en la técnica anterior. Para su uso en composiciones para medicamentos, se ha de garantizar que los materiales sean seguros y biodegradables. Además, la biodegradabilidad es un factor muy importante para el material que es responsable de la liberación sostenida en el cuerpo. Si la inyección de liberación sostenida usando PLGA se diseña para liberar un principio activo durante una semana, es ideal que el PLGA se degrade *in vivo* una semana después de la inyección. De hecho, sin embargo, el PLGA permanece intacto durante de uno a varios meses incluso después de que haya acabado la función de liberación sostenida. Por lo tanto, el éster de ácido graso insaturado de sorbitano de la presente invención, que presenta una propiedad de liberación sostenida, una seguridad y una biodegradabilidad excelentes, es aplicable para un material inductor de cristal líquido novedoso con gran valor en la industria farmacéutica.

El ácido graso de éster de ácido graso insaturado de sorbitano de la presente invención se puede derivar de aceite vegetal (por ejemplo, aceite de palma, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite dulce, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de linaza), grasa y aceite animal (por ejemplo, grasa de leche, tocino, sebo, etc.), aceite de ballena y aceite de pescado. El éster de ácido graso insaturado de sorbitano de la presente invención se puede seleccionar de entre monoésteres

de sorbitano, sesquiésteres de sorbitano, diésteres de sorbitano y mezclas de los mismos. El monoéster de sorbitano es una molécula de sorbitano con un grupo ácido graso unido a la misma por medio de un enlace de éster y se puede seleccionar de entre monooleato de sorbitano, monolinoleato de sorbitano, monopalmitoleato de sorbitano, monomiristoleato de sorbitano y una mezcla de los mismos. El sesquiéster de sorbitano es una molécula de sorbitano a la que se unen como promedio 1,5 grupos ácido graso por medio de un enlace de éster. Son representativos entre el sesquiéster de sorbitano útil en la presente invención el sesquioleato de sorbitano, sesquiolinoleato de sorbitano, sesquipalmitoleato de sorbitano, sesquimiristoleato de sorbitano y una mezcla de los mismos. El diéster de sorbitano es una molécula de sorbitano con dos grupos ácido graso unidos a la misma por medio de un enlace de éster, y se puede seleccionar entre dioleato de sorbitano, dilinoleato de sorbitano, dipalmitoleato de sorbitano, dimiristoleato de sorbitano y una mezcla de los mismos.

Los fosfolípidos son esenciales para la construcción de estructuras laminares tales como liposomas, pero no pueden formar una estructura de fase no laminar, tal como un cristal líquido, por sí mismos. Sin embargo, los fosfolípidos pueden participar en la formación impulsada por ésteres de ácidos grasos insaturados de sorbitano de estructuras de fase no laminar, sirviendo para estabilizar los cristales líquidos resultantes. El fosfolípido útil en la presente invención contiene un grupo éster de alquilo saturado o insaturado de 4 a 30 átomos de carbono con una cabeza polar. El fosfolípido se puede seleccionar de entre fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, esfingomielina, y una mezcla de los mismos. Se hallan fosfolípidos en plantas y animales, tales como soja y huevos. En los fosfolípidos, las cadenas largas de hidrocarburos de ácidos grasos que explican las colas hidrófobas incluyen cadenas de ácidos grasos saturados tales como mono- y dipalmitoilo, mono- y dimiristoilo, mono- y dilaurilo y mono- y diestearilo, cadenas de ácidos grasos insaturados tales como mono- o dilinoleilo, mono- y dioleilo, mono- y dipalmitoleilo, mono- y dimiristoleilo, y una mezcla de los mismos.

El endurecedor de cristal líquido no puede formar una estructura no laminar (cristal líquido) a diferencia de los ésteres de ácidos grasos insaturados de sorbitano, ni una estructura laminar (liposoma) a diferencia de los fosfolípidos, por sí mismo. Sin embargo, el endurecedor de cristal líquido contribuye a la formación impulsada por ésteres de ácidos grasos insaturados de sorbitano de estructuras de fase no laminar mediante el aumento de la curvatura de las estructuras no laminares para potenciar la coexistencia ordenada de aceite y agua a una escala nanométrica. En interés de esta función, se requiere que el endurecedor de cristal líquido tenga un resto polar muy limitado y un resto no polar voluminoso dentro del interior de su estructura molecular.

En la práctica, las moléculas biocompatibles que se pueden inyectar en el cuerpo se pueden seleccionar como el endurecedor de cristal líquido de la presente invención solo por medio de 'ensayo y error' experimental. Como resultado, los endurecedores de cristal líquido adecuados para la composición de la presente invención tienen unas estructuras moleculares que son diferentes entre sí y, por lo tanto, no se pueden dilucidar como una estructura molecular. La característica estructural común deducida a partir de todos los endurecedores de cristal líquido seleccionados es que estos se encuentran libres de grupos ionizables, tales como los grupos carboxilo y amina, y tienen restos hidrófobos de 15 a 40 átomos de carbono que comprenden una estructura de anillo de carbono voluminosa o un grupo triacilo. Los ejemplos preferidos del endurecedor de cristal líquido de la presente invención se pueden encontrar libres de grupos ionizables, tales como los grupos carboxilo y amina, y que tienen como máximo un grupo éster y -OH (hidroxilo) como una cabeza polar, y que tienen restos hidrófobos de 20 a 40 átomos de carbono que comprenden una estructura de anillo de carbono voluminosa o un grupo triacilo. Los ejemplos preferidos del endurecedor de cristal líquido de la presente invención pueden incluir, pero sin limitación, triglicérido, palmitato de retinilo, acetato de tocoferilo, colesterol, benzoato de bencilo y una mezcla.

En la composición de la presente invención, la relación en peso entre componentes de a) y b) se encuentra en un intervalo de 10:1 a 1:10 y preferiblemente en un intervalo de 5:1 a 1:5. La relación en peso de a) + b) a c) cae dentro del intervalo de 100:1 a 1:1 y preferiblemente dentro del intervalo de 50:1 a 2:1. Al formar los cristales líquidos deseados, los componentes en tales relaciones en peso garantizan una liberación sostenida eficaz.

Tal como se usa en el presente documento, el término "fluido acuoso" pretende incluir agua y fluido corporal tal como una solución mucosa, una lágrima, sudoración, saliva, fluido gastrointestinal, fluido extravascular, fluido extracelular, fluido intersticial y plasma. Cuando se pone en contacto con superficies, regiones o cavidades corporales (por ejemplo, dentro del cuerpo) cuyos entornos externos son explicados por fluidos acuosos, la composición de la presente invención experimenta una transición de una fase líquida de tipo sol a una fase cristalina líquida de tipo gel. Es decir, la composición de la presente invención es un preconcentrado que existe como un estado líquido antes de la aplicación al cuerpo humano y cambia a una fase cristalina líquida que promete una liberación sostenida dentro del cuerpo.

Los cristales líquidos formados por la composición de la presente invención tienen una estructura de fase no laminar en la que el aceite y el agua se encuentran en una mezcla y una disposición ordenadas, sin discriminación entre las fases internas y externas. La disposición ordenada de aceite y agua produce la estructura de fase no laminar de una mesofase, que es un estado de la materia intermedio entre líquido y sólido. El preconcentrado de la presente invención es diferente de las composiciones convencionales que forman estructuras laminares, tales como micelas, emulsiones, microemulsiones, liposomas y bicapas de lípidos, que se han usado ampliamente en el diseño de

formulaciones farmacéuticas. Tales estructuras laminares son del tipo aceite en agua (o/w) o agua en aceite (w/o) en las que hay fases internas y externas con una discriminación clara.

5 El término "cristalización líquida", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la formación de cristales líquidos que tienen una estructura de fase no laminar a partir del preconcentrado tras la exposición a fluido acuoso.

10 El preconcentrado lipídico de la presente invención se puede preparar a temperatura ambiente a partir de una composición que comprende al menos un éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos o más grupos -OH (hidroxilo), al menos un fosfolípido, y al menos un endurecedor de cristal líquido, si es necesario, mediante calentamiento o usando un homogeneizador.

El homogeneizador puede ser un homogeneizador de alta presión, un homogeneizador ultrasónico, un homogeneizador de molino de perlas, etc.

15 Tal como se ha descrito anteriormente, debido a que el preconcentrado lipídico de la presente invención puede ser una composición farmacéutica que existe como una fase líquida en ausencia de fluido acuoso y adopta la forma de cristales líquidos en presencia de fluido acuoso en el cuerpo, se puede administrar usando un método seleccionado entre inyección, recubrimiento, goteo, relleno, administración oral y pulverización. Y el preconcentrado de la presente invención se puede formular en diversas formas de dosificación incluyendo inyecciones, pomadas, geles, lociones, 20 cápsulas, comprimidos, líquidos, suspensiones, pulverizaciones, inhaladores, gotas oculares, adhesivos y parches.

En particular, cuando se toma una vía de inyección, el preconcentrado de la presente invención se puede administrar por inyección subcutánea o intramuscular u otras vías de inyección dependiendo de las propiedades del principio farmacológicamente activo usado.

25 El principio farmacológicamente activo aplicable al preconcentrado de la presente invención se puede seleccionar de entre una proteína, un péptido, una vacuna, un gen, una hormona no peptídica, un producto químico sintético, y una combinación de los mismos.

30 Los ejemplos de la proteína o péptido como un principio farmacológicamente activo en la composición de la presente invención incluyen eritropoyetina, hormonas del crecimiento (ser humano, cerdo, vaca, etc.), factores de liberación de la hormona del crecimiento, factores de crecimiento nervioso, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, factores de coagulación sanguínea, insulina, oxitocina, vasopresina, hormona adrenocorticotrópica, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, prolactina, somatostatina, glucagón, interleuquina-2 (IL-2), interleuquina-11 35 (IL-11), gastrina, tetragastrina, pentagastrina, urogastrona, secretina, calcitonina, encefalina, endorfina, angiotensina, hormona liberadora de hormona estimulante tiroidea, factor de necrosis tumoral, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral, heparinasa, proteína morfogenética ósea, hANP, péptido de tipo glucagón, rennina, bradiquinina, bacitracina, polimixina colistina, tirocidina, gramicidina, ciclosporina, proteínas conjugadas por polietilenglicol y sus análogos sintéticos, anticuerpos monoclonales, enzimas, citocinas y una combinación, pero sin limitarse a los mismos.

40 Las hormonas no peptídicas son una clase de hormonas que no son proteínas o péptidos y se pueden seleccionar de entre, pero sin limitación, testosterona, estradiol, progesterona, prostaglandina, finaterida, dutasterida, análogos sintéticos de los mismos, y combinaciones de los mismos.

45 Los ejemplos del gen atrapado dentro del preconcentrado de la presente invención incluyen ADN de plásmido, ARNs, polinucleótidos, oligodeoxinucleótidos, oligonucleótidos antisentido, y una mezcla de los mismos, pero no se limitan a los mismos.

50 El producto químico sintético se puede seleccionar de entre tacrolimus, anastrozol, olanzapina, aripiprazol, risperidona, medroxiprogesterona, naltrexona, metotrexato, pinitol, olopatadina, latanoprost, anecortave, pamoato de triptorelina, minoxidilo, tibolona, solifenacina, tadalafilo, vareniclina, ropinirol, fentanilo, ketotifeno, montelukast y una combinación de los mismos, pero no se limitan a los mismos.

55 Por consiguiente, de acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende d) un principio farmacológicamente activo seleccionado entre proteínas, péptidos, vacunas, genes, hormonas no peptídicas, productos químicos sintéticos, y una combinación de los mismos, además del preconcentrado lipídico de la presente invención.

60 Las descripciones acerca de los ingredientes a) a c) y el cristal líquido usado en la composición farmacéutica se pueden referir a los datos con respecto al preconcentrado lipídico.

Además, la descripción del principio farmacológicamente activo d) de la composición farmacéutica puede ser la misma que la dada con respecto al preconcentrado lipídico.

65

La composición farmacéutica se puede formular preferiblemente como una inyección, una pomada, un gel, una loción, una cápsula, un comprimido, un líquido, una suspensión, una pulverización, un inhalador, una gota ocular, un adhesivo y un parche, pero sin limitarse a los mismos. Más preferentemente, se puede formular como una inyección.

- 5 El contenido del principio farmacológicamente activo en la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo del tipo de la misma y la formulación que se va a usar, y se encuentra generalmente dentro del intervalo de un 0,0001 a un 90 % en peso basándose en el peso total de la composición farmacéutica.

10 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar mediante la adición de un principio farmacológicamente activo al preconcentrado de la presente invención. Si es necesario, se puede usar calor o un homogeneizador en la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, pero esto no es un factor limitante para la presente invención.

15 La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención se adhiere a la dosis bien conocida del principio farmacológicamente activo empleado y puede variar dependiendo de diversos factores incluyendo el estado, la edad y el sexo del paciente. Se puede administrar por vía oral o por vía parenteral.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la misma, la presente invención contempla un método de mantener la eficacia farmacéutica a través de la liberación sostenida de un principio farmacológicamente activo mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención a un mamífero incluyendo un ser humano, y el uso de la composición farmacéutica para la liberación sostenida de un principio farmacológicamente activo.

Efectos ventajosos de la invención

25 Como se ha descrito hasta el momento, el preconcentrado lipídico de la presente invención, a base de un éster de ácido graso insaturado de sorbitano, es muy seguro y biodegradable y existe como una fase líquida en ausencia de fluido acuoso pero cambia rápidamente a cristales líquidos tras la exposición a fluido acuoso dentro del cuerpo. Cuando se formula con un principio farmacológicamente activo, por lo tanto, el preconcentrado en una fase líquida mejora el cumplimiento del paciente y muestra una liberación sostenida excelente sin efectos secundarios tales como dolor e inflamación, en comparación con las formulaciones de liberación sostenida convencionales en las fases particuladas sólidas.

Breve descripción de los dibujos

35 Los anteriores y otros objetos, características y otras ventajas de la presente invención se entenderán más claramente a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos adjuntos, en los que:

- la figura 1 muestra la biodegradabilidad *in vivo* de las composiciones de los ejemplos 4 y 5 y los ejemplos comparativos 1 a 3.
- 40 la figura 2 muestra comportamientos de liberación de fármaco *in vitro* de la composición del ejemplo 14; la figura 3 es un perfil farmacocinético que muestra el comportamiento de liberación de fármaco *in vivo* de las composiciones del ejemplo 16 y el ejemplo comparativo 5;
- la figura 4 muestra cambios de fase de las composiciones del ejemplo 4 y el ejemplo comparativo 4 tras la exposición a fluido acuoso; y
- 45 la figura 5 muestra las estructuras cristalinas líquidas de la composición del ejemplo 4 en microfotografías CriOTEM.

Modo para la invención

50 Los siguientes ejemplos no limitantes sirven para ilustrar realizaciones seleccionadas de la invención. Se apreciará que algunas variaciones en las proporciones y alternativas en los elementos de los componentes que se muestran serán evidentes a los expertos en la materia y están dentro del alcance de las realizaciones de la presente invención.

55 Los aditivos y excipientes usados en la presente invención satisficieron los requisitos de la farmacopea coreana y se adquirieron de Aldrich, Lipoid y Croda.

EJEMPLOS 1 A 11: Preparación de preconcentrados lipídicos

60 Los ésteres de ácidos grasos insaturados de sorbitano que tienen una cabeza polar con al menos dos grupos -OH, fosfolípidos y endurecedores de cristal líquido se mezclaron a las relaciones en peso que se muestran en la Tabla 1 posteriormente, opcionalmente en un disolvente. En los ejemplos 1 a 4, los ingredientes se mezclaron en un baño de agua mantenido a 25~45 °C usando un homogeneizador (PowerGen modelo 125. Fisher) durante aproximadamente 10 min a 3.000 rpm. Los ingredientes de los ejemplos 5 y 6 se agitaron durante 3 horas en un baño de agua mantenido a 30~50 °C. En los ejemplos 7 a 11, los ingredientes se mezclaron en un baño de agua mantenido a 45~75 °C usando un homogeneizador (PowerGen modelo 125. Fisher) durante aproximadamente 20 min a 3.000

rpm. A continuación, las soluciones lipídicas resultantes se dejaron a temperatura ambiente para realizar un equilibrio térmico a 25 °C antes de cargarse en jeringuillas desechables de 1 cc. Los preconcentrados lipídicos obtenidos mediante el método anterior se inyectan en agua (2 g de agua destilada) y adoptan la forma de una fase de cristal líquido.

5

[TABLA 1]

Ingrediente	Ejemplo n.º (unidad: mg)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Monooleato de sorbitano	40	50	60	60	40	65					
Sesquioleato de sorbitano							40	50	60	60	65
Fosfatidilcolina	55			35	48		55			30	
Fosfatidiletanolamina		42,5				25		42,5			25
Fosfatidilserina			32,5						32,5		
Triglicérido	5	7,5					5	7,5			
Palmitato de retinilo			7,5						7,5		
Acetato de tocoferilo				5						10	
Benzoato de bencilo					7						
Colesterol						5					5
Etanol					5	5					5
Forma en fase acuosa	CL*	CL*	CL*	CL*	CL*	CL*	CL*	CL*	CL*	CL*	CL*
*CL: cristal líquido											

EJEMPLOS 12 A 21: Preparación de composiciones farmacéuticas que contienen principios farmacológicamente activos

10

Los ésteres de ácidos grasos insaturados de sorbitano que tienen una cabeza polar con al menos dos grupos -OH, fosfolípidos y endurecedores de cristal líquido se mezclaron a las relaciones en peso que se muestran en la Tabla 2 posteriormente.

15

En los ejemplos 12 a 15, los ingredientes se mezclaron en un baño de agua mantenido a 30~60 °C usando un homogeneizador (PowerGen modelo 125. Fisher) durante aproximadamente 10 min a 3.000 rpm. En los ejemplos 16 a 21, los ingredientes se mezclaron en un baño de agua mantenido a 25~50 °C usando un homogeneizador (PowerGen modelo 125. Fisher) durante aproximadamente 5 min a 3.000 rpm. Las soluciones lipídicas resultantes se dejaron a temperatura ambiente para realizar un equilibrio térmico a 25 °C, seguido de la adición de principios farmacológicamente activos a las mismas. Como los principios farmacológicamente activos, se usaron los fármacos génicos ARNip (Bioneer) y ARNip conjugado por fluorescencia (Invitrogen, oligo Fluorescente Block-iT), el fármaco peptídico exenatida (Teva) y el fármaco sintético tamsulosina (Lekpharmaceuticals). Posteriormente, los ingredientes se homogeneizaron usando un homogeneizador a 3.000 rpm durante aproximadamente 5 min para proporcionar una composición farmacéutica en una fase de solución. En el caso de los fármacos génicos (ARNip, ARNip conjugado por fluorescencia), estos se mezclaron en las cantidades mostradas en la Tabla 2, junto con una solución de quitosano en agua destilada, para formar complejos antes de la aplicación a las soluciones lipídicas.

20

25

[TABLA 2]

Ingrediente	Ejemplo n.º (unidad: mg)					
	12	13	14	15	16	17
ARNip/quitosano	0,02 /0,4	0,02 /0,4				
ARNip conjugado por fluorescencia/quitosano			0,02 /0,4	0,02 /0,4		
Exenatida					0,13	0,13
Monooleato de sorbitano	49		49		44	
Sesquioleato de sorbitano		59		59		54
Fosfatidilcolina	46		46		46	
Fosfatidiletanolamina		36		36		36
Acetato de tocoferilo	5		5		10	
Benzoato de bencilo		5		5		10

Ingrediente	Ejemplo n.º (unidad: mg)			
	18	19	20	21
Dutasterida	0,5	0,5		
Tamsulosina			0,2	0,2
Monooleato de sorbitano	49		45	
Sesquioleato de sorbitano		59		35
Fosfatidilcolina	46		40	
Fosfatidiletanolamina		36		50
Acetato de tocoferilo	5		15	
Palmitato de retinilo		5		15

EJEMPLOS COMPARATIVOS 1 A 4

5 En los ejemplos comparativos 1 a 3, dioleil glicérido, una clase de diacil glicéridos, se usó en las cantidades mostradas en la Tabla 3, junto con fosfatidilcolina, tocoferol y/o etanol, seguido de homogeneización durante aproximadamente 10 min a 3.000 rpm en un homogeneizador (PowerGen modelo 125. Fisher).

10 En el ejemplo comparativo 4, monooleato de polioxietileno sorbitano, fosfatidilcolina y acetato de tocoferilo se usaron en las cantidades mostradas en la Tabla 3, seguido de homogeneización durante aproximadamente 30 min para 3.000 rpm en un homogeneizador. En el presente caso, el monooleato de polioxietileno sorbitano tiene un grupo -OH sustituido por un grupo polioxietileno en la cabeza polar de sorbitano y es diferente del monooleato de sorbitano, usado en la presente invención. El monooleato de polioxietileno sorbitano se usa generalmente como un tensioactivo hidrófilo o emulsionante debido al resto de polioxietileno voluminoso.

15

[TABLA 3]

Ingrediente	Ejemplo comparativo n.º (unidad: mg)			
	1	2	3	4
Dioleato de glicerilo	65	55	52,5	-
Monooleato de polioxietileno sorbitano	-	-	-	60
Tocoferol	-	-	7,5	-
Acetato de tocoferilo	-	-	-	10
Fosfatidilcolina	35	35	30	30
Etanol	-	10	10	-

EJEMPLO COMPARATIVO 5

20 A 1 ml de solución salina fisiológica se añadieron 20 µg de exenatida, seguido de homogeneización a temperatura ambiente. EJEMPLO EXPERIMENTAL 1: Comparación de la seguridad *in vitro*

25 La seguridad de las composiciones de la presente invención se examinó *in vitro* mediante la ejecución de una prueba de citotoxicidad de ensayo en colonia con extracción tal como sigue. En 18 ml de medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) complementado con un 10 % de suero fetal bovino, se extrajeron 2 g de cada una de las composiciones de los ejemplos 1, 4 y los ejemplos comparativos 1 y 2. Células L929 (fibroblasto de ratón, Colección Americana de Cultivos Tipo) se sembraron con una densidad de 1x10² células/pocillo en placas de 6 pocillos y se incubaron durante 24 horas a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %. Los extractos se diluyeron en EMEM (0, 5, 25, 50 %) y entonces se colocaron en una cantidad de 2 ml/pocillo en contacto con las células L929 estabilizadas. Después de la incubación durante 7 días a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %, las células se fijaron con una solución de formalina al 10 % y se tiñeron con una solución de Giemsa para contar las colonias. Los resultados se resumen en la Tabla 4, a continuación.

30

[TABLA 4]

Medio de extracción (v/v) %**	Tasas de formación de colonias relativas (%)*				
	Ej. 1	Ej. 4	Ej. C. 1	Ej. C. 2	
0 % de Medio (control)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
5 % de Medio	100,0	96,6	71,4	72,2	72,2
25 % de Medio	66,7	72,4	23,8	27,8	27,8
50 % de Medio	11,1	17,2	0,0	0,0	0,0

* Tasas de formación de colonias relativas (%) = n.º de colonias en el medio de prueba / n.º de colonias en 0 % de Medio x 100 (%)
 ** Medio de extracción % = medio de extracción / (medio diluido + medio de extracción) x 100 (%)

Tal como se puede observar en la Tabla 4, los grupos administrados con las composiciones de los ejemplos 1 y 4 mostraron unas tasas de crecimiento celular significativamente altas en todos los medios diluidos (5 %, 25 % y 50 %), en comparación con los administrados con las composiciones de los ejemplos comparativos 1 y 2, indicando que las composiciones (preconcentrados lipídicos) de la presente invención son mucho más seguras que las composiciones convencionales (divulgadas en la publicación de patente internacional con n.º WO 2005/117830).

EJEMPLO EXPERIMENTAL 2: Comparación de la biodegradabilidad *in vivo*

Las composiciones de la presente invención se evaluaron para determinar la biodegradabilidad *in vivo* en los siguientes experimentos. Cada de las composiciones de los ejemplos 4 y 5 se inyectó por vía subcutánea a una dosis de 400 mg en la espalda de ratas SD y se supervisó durante un periodo de tiempo predeterminado. A efectos de comparación, las composiciones de los ejemplos comparativos 1 a 3 se sometieron a prueba de la misma forma. Los sitios de inyección se fotografiaron dos semanas después de la inyección y se muestran en la figura 1.

Como se puede observar en la figura 1, se observó que las composiciones de los ejemplos 4 y 5 se biodegradaron principalmente casi sin producir una sensación de irritación, mientras que las composiciones de los ejemplos comparativos 1 a 3 se mantuvieron de uno a dos tercios de su volumen original.

Por lo tanto, las composiciones de los ejemplos 4 y 5 mostraron una biodegradabilidad significativamente alta, en comparación con las composiciones de los ejemplos comparativos 1 a 3 (la publicación de patente internacional con n.º WO 2005/117830).

Como referencia, el material convencional PLGA [poli(ácido láctico-co-glicólico)], que se ha usado ampliamente para la liberación sostenida, se sabe que permanece sin degradarse *in vivo* incluso después de dos o tres meses.

Por consiguiente, los preconcentrados lipídicos de la presente invención superan el problema de que incluso después de haber liberado los fármacos completamente, el sistema de vehículo convencional permanece dentro del cuerpo debido a su baja biodegradabilidad.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3: Prueba *in vitro* para determinar la liberación sostenida

Los comportamientos de liberación de fármaco a partir de las composiciones de la presente invención se examinaron *in vitro* en la siguiente prueba. Células de cáncer de próstata (cáncer de próstata-3, Banco de líneas celulares de Corea) se sembraron con una densidad de 5x10⁴ células/pocillo en placas de transpocillos y se incubaron durante 2 días a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %. La composición del ejemplo 14 se añadió en una cantidad de 100 mg a un accesorio de inserción de transpocillo que contenía 3 ml de RPMI 1640 complementado con un 10 % de suero fetal bovino. La fluorescencia emitida a partir de la composición del ejemplo 14 se midió usando un microscopio de fluorescencia (Eclipse Ti-S, Nikon) al tiempo que el accesorio de inserción se aplicaba cada 24 horas durante siete días a las placas de transpocillos. Los resultados se muestran en la figura 2.

Las fotografías a la izquierda en la figura 2 se tomaron usando microscopía de contraste de interferencia diferencial (DIC, *differential interference contrast*), mientras que las fotografías a la derecha muestran la captación intracelular de ARNip conjugado por fluorescencia. Como se entiende a partir de los datos de la figura 2, la composición de la presente invención liberó constantemente el principio farmacológicamente activo durante al menos 7 días.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 4: Prueba *in vivo* para determinar la liberación sostenida

Los comportamientos de liberación de fármaco a partir de las composiciones de la presente invención se examinaron *in vivo* en la siguiente prueba. La composición del ejemplo 16 se inyectó por vía subcutánea en 6 ratas SD (macho), de 9 semanas de edad, con un peso corporal promedio de 300 g, a una dosis tal como para corresponderse con 140 µg/kg de exenatida.

Las concentraciones de exenatida en muestras de plasma tomadas de las ratas SD se supervisaron durante 14 días usando un kit disponible en el mercado (kit de inmunoensayo, Bachem) para dibujar un perfil PK (perfil farmacocinético) tal como se muestra en la figura 3. A efectos de comparación, la composición del ejemplo comparativo 5 se administró a una dosis que se corresponde con 10 µg/kg de exenatida (en el presente documento, la razón por la cual la dosis de exenatida del ejemplo 16 fue 14 veces tan grande como la del ejemplo comparativo 5, es que la dosis de una semana (7 días) de la formulación de liberación sostenida se corresponde con una dosis 14 veces mayor que la inyección general debido al uso de dos veces al día).

Como se muestra en la figura 3, la composición del ejemplo 16 aumentó aproximadamente 25 veces la semivida *in vivo* del principio biológicamente activo, en comparación con la composición del ejemplo comparativo 1, que es una inyección general, probando su excelente efecto de liberación sostenida (en la figura 3 se representan gráficamente unas medias de las mediciones tomadas de 6 ratas).

EJEMPLO EXPERIMENTAL 5: Prueba *in vivo* para determinar el efecto farmacológico

El efecto farmacológico de la composición de la presente invención se evaluó en la siguiente prueba. La composición del ejemplo 16 que contenía exenatida (antidiabética), que puede inducir una pérdida de peso, se inyectó por vía subcutánea en 6 ratas SD (macho), de 9 semanas de edad, con un peso corporal promedio de 300 g, a una dosis tal como para corresponderse con 140 µg/kg de exenatida. Los pesos promedio se calcularon en el día 0 y 14 y los resultados se dan en la Tabla 5, a continuación.

[TABLA 5]

	Ejemplo 16 (g)	Solución salina fisiológica (g)
Día 0	303	308
Día 14	356	379
cambio de peso (%)*	75	100
(* cambio de peso (%) = cambio de peso del grupo administrado con la composición del ejemplo 16 (g) / cambio de peso del grupo administrado con solución salina fisiológica (g) x 100)		

Como se muestra en la Tabla 5, el grupo administrado con la composición del ejemplo 16 presentaron aproximadamente un 25 % de pérdida de peso durante dos semanas, en comparación con el peso del grupo administrado con solución salina fisiológica. Por lo tanto, la composición de liberación sostenida de la presente invención asegura una eficacia farmacológica de larga duración *in vivo* así como una semivida significativamente aumentada del principio biológicamente activo a través de una prueba *in vivo* para determinar la liberación sostenida (EJEMPLO EXPERIMENTAL 4).

EJEMPLO EXPERIMENTAL 6: Formación de cristal líquido en fluido acuoso

La composición de la presente invención se evaluó para determinar la capacidad de formar cristal líquido en una fase acuosa en la siguiente prueba. Después de cargarse en jeringuillas, las composiciones del ejemplo 4 y el ejemplo comparativo 4 se vertieron en 2 g de PBS (pH 7,4) y los resultados se muestran en la figura 4.

La composición del ejemplo 4 a base del éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos grupos -OH (hidroxilo) (monooleato de sorbitano) existían como una fase líquida en ausencia de fluido acuoso, pero formó cristales líquidos tras la exposición a fluido acuoso. Por otro lado, la composición del ejemplo comparativo 4 a base de éster de ácido graso insaturado de polioxietileno sorbitano (monooleato de polioxietileno sorbitano) existía como una fase líquida y se dispersó en PBS, pero no adoptó la forma de un cristal líquido ni después de la exposición a fluido acuoso. En consecuencia, solo la composición de la presente invención adopta rápidamente la forma de cristales líquidos contribuyendo al efecto de liberación sostenida en presencia de fluido acuoso, tal como en el entorno dentro del cuerpo.

Dentro de los cristales líquidos, hay un gran número de canales de agua bicontinuos de tamaño nanométrico (por debajo de 20 nm) que se asemejan a una banda de Möbius. Los canales de agua están rodeados con capas de lípidos bicontinuas. Por lo tanto, una vez que una composición lipídica adopta la forma de un cristal líquido en una fase semisólida, una sustancia farmacológicamente activa se puede liberar de la estructura de cristal líquido solo después de que esta haya pasado a través de numerosos canales de agua y capas de lípidos, lo que potencia el efecto de liberación sostenida de una sustancia farmacológicamente activa. Por lo tanto, la composición de la presente invención se puede aplicar a formulaciones de fármaco de liberación sostenida.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 7: Determinación de la estructura interna de cristal líquido usando CrioTEM

La estructura interna de los cristales líquidos de la composición de la presente invención se examinó en el siguiente experimento. La composición del ejemplo 4 en una fase líquida se vertió en 2 g de agua para producir una estructura cristalina líquida. Usando un homogeneizador, los cristales líquidos en la fase acuosa estaban lo bastante dispersados y se mantuvieron en un estado de equilibrio a temperatura ambiente hasta el análisis. Los cristales líquidos diluidos se adsorbieron sobre una rejilla y se congelaron, seguido de un examen de la estructura en un criomicroscopio electrónico de transmisión (Cryo TecaiF20G2, FEI). Los resultados se muestran en la figura 5.

Como se muestra en las fotografías de la figura 5, se observó que los cristales líquidos tenían estructuras cristalinas tales como fases cúbicas o fases hexagonales. Como regla, las estructuras laminares, tales como micelas, emulsiones, microemulsiones, liposomas, etc., típicamente existen en estados esféricos completos, mientras que las estructuras no laminares de acuerdo con la composición de la presente invención adoptan formas ordenadas con determinados ángulos, que son bastante diferentes de las formas esféricas.

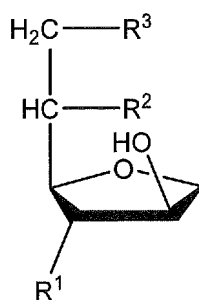
REIVINDICACIONES

1. Un preconcentrado lipídico de liberación sostenida, que comprende:

- 5 a) un éster de ácido graso insaturado de sorbitano con al menos dos o más grupos -OH (hidroxilo) en una cabeza polar;
 b) un fosfolípido; y
 c) un endurecedor de cristal líquido, libre de un grupo ionizable, que tiene un resto hidrófobo de 15 a 40 átomos de carbono con un grupo triacilo o una estructura de anillo de carbono, donde el preconcentrado lipídico existe
 10 como un estado líquido en ausencia de un fluido acuoso y se transforma del estado líquido a un cristal líquido de tipo gel en presencia de un fluido acuoso.

2. El preconcentrado lipídico de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el éster de ácido graso insaturado de sorbitano tiene la estructura de Fórmula 1:

15



en donde:

- 20 R^1 es OH;
 R^2 es OH o un alquiléster de 4 a 30 átomos de carbono con uno o más enlaces insaturados; y
 R^3 es un alquiléster de 4 a 30 átomos de carbono con uno o más enlaces insaturados.

3. El preconcentrado lipídico de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el éster de ácido graso insaturado de sorbitano se selecciona entre el grupo que consiste en monooleato de sorbitano, monolinoleato de sorbitano, monopalmitoleato de sorbitano, monomiristoleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, sesquilinoleato de sorbitano, sesquipalmitoleato de sorbitano, sesquimiristoleato de sorbitano, dioleato de sorbitano, dilinoleato de sorbitano, dipalmitoleato de sorbitano, dimiristoleato de sorbitano y una mezcla de los mismos.

4. El preconcentrado lipídico de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el éster de ácido graso insaturado de sorbitano se selecciona entre el grupo que consiste en monooleato de sorbitano, monolinoleato de sorbitano, monopalmitoleato de sorbitano, monomiristoleato de sorbitano y una mezcla de los mismos.

5. El preconcentrado lipídico de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el fosfolípido contiene un grupo éster de alquilo saturado o insaturado de 4 a 30 átomos de carbono y se selecciona entre el grupo que consiste en fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, esfingomielina y una mezcla de los mismos.

6. El preconcentrado lipídico de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el endurecedor de cristal líquido se selecciona entre el grupo que consiste en triglicérido, palmitato de retinilo, acetato de tocoferilo, colesterol, benzoato de bencilo y una mezcla de los mismos.

7. El preconcentrado lipídico de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el endurecedor de cristal líquido se selecciona entre el grupo que consiste en triglicérido, palmitato de retinilo, acetato de tocoferilo, colesterol y una mezcla de los mismos.

8. El preconcentrado lipídico de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el endurecedor de cristal líquido es acetato de tocoferilo.

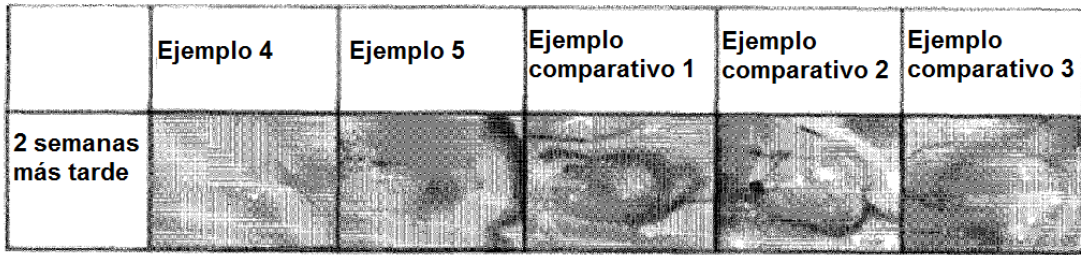
9. El preconcentrado lipídico de liberación sostenida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la relación en peso del componente de a) con respecto al componente b) es de 10:1 a 1:10.

10. El preconcentrado lipídico de liberación sostenida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde una relación en peso de una suma de los componentes de a) y b) con respecto al componente de c) es de 100:1 a 1:1.

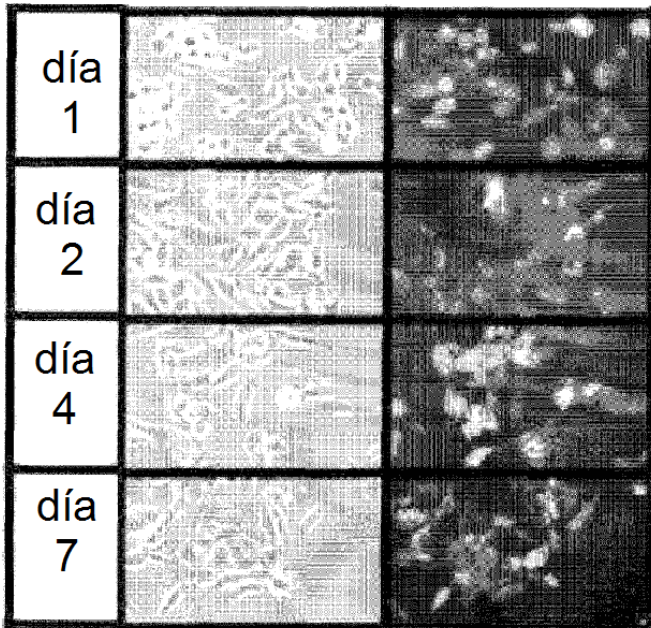
55

11. Una composición farmacéutica que comprende d) un principio farmacológicamente activo seleccionado entre el grupo que consiste en una proteína, un péptido, una vacuna, un gen, una hormona no peptídica, un fármaco químico sintético, y una combinación de los mismos, más el preconcentrado lipídico de liberación sostenida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 5
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde una relación en peso del componente de a) con respecto al componente de b) es de 10:1 a 1:10.
- 10
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde una relación en peso de una suma de los componentes de a) y b) con respecto al componente de c) es de 100:1 a 1:1.
- 15
14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y la reivindicación 11, que se encuentra en una formulación, seleccionándose dicha formulación entre el grupo que consiste en una inyección, una pomada, un gel, una loción, una cápsula, un comprimido, un líquido, una suspensión, una pulverización, un inhalador, una gota ocular, un adhesivo y un parche.

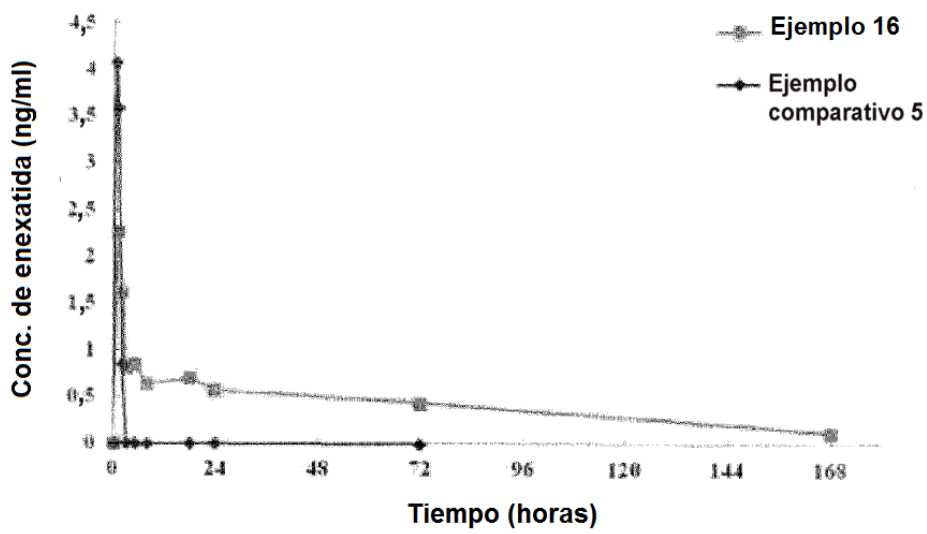
[Fig. 1]



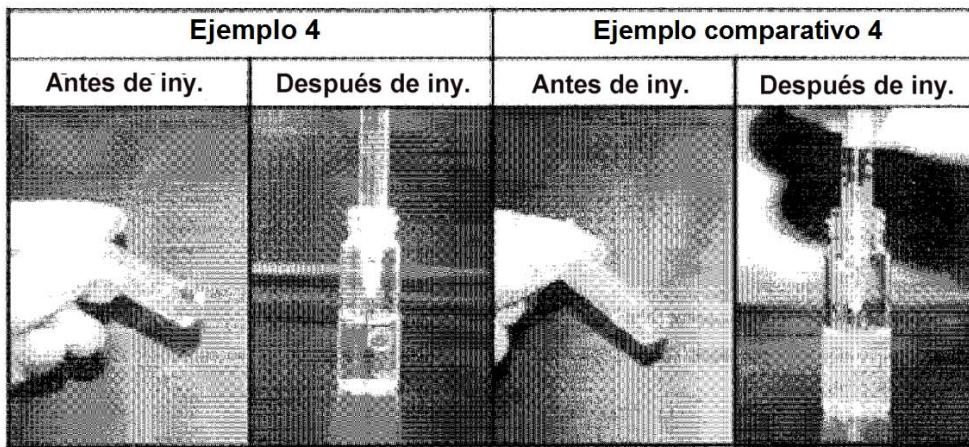
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



(iny. = inyección)

[Fig. 5]

