

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 075**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2010 PCT/IB2010/001557**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10140061**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2010 E 10742250 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2437726**

54 Título: **Formulaciones para el tratamiento de dolor de tejido profundo**

30 Prioridad:

01.04.2010 US 320148 P
03.06.2009 US 183956 P
16.03.2010 US 314478 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2018

73 Titular/es:

**SEQUESSOME TECHNOLOGY HOLDINGS
LIMITED (100.0%)
Palazzo Pietro Stiges, 103 Strait Street
Valletta VLT 1436, MT**

72 Inventor/es:

**MAYO, JOHN CHARLES;
ILIFFE, GEORGE LANGTON;
VIERL, ULRICH y
ROTHER, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 682 075 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

Formulaciones para el tratamiento de dolor de tejido profundo

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones de uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos, que están libres de cualquier agente farmacéuticamente activo no tensioactivo, no lipídico, en la que tales formulaciones tienen propiedades deformables y también se denominan "deformasomas", y al uso de tales formulaciones para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis, en el que la formulación se aplica por vía tópica.

2. Antecedentes

El documento de patente de Estados Unidos n.º 6.165.500 de Cevc describe una "preparación para la aplicación de agentes ... con estructuras similares a membranas que consisten en una o varias capas de moléculas anfifílicas, o una sustancia vehículo anfifílica, en particular para transportar el agente en y a través de barreras naturales tales como piel y materiales similares". Resumen. Estos transferosomas "consisten en uno o varios componentes [, m]ás comúnmente una mezcla de sustancias básicas, una o varias sustancias de borde activo, y agentes []". Col. 5, líneas 28-30. De acuerdo con el documento de patente de los Estados Unidos n.º 6.165.500, "los []lípidos y otras sustancias anfifílicas son las sustancias básicas más adecuadas, los tensioactivos o disolventes adecuados son la mejor elección desde el punto de vista de las sustancias de borde activo [, y toda]s estas se pueden mezclar con agentes en ciertas proporciones dependiendo tanto de la elección de las sustancias de partida como de su concentración absoluta ". Col. 5, líneas 30-35.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º US 2004/0071767 de Cevc *et al.*, describe "formulaciones de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) basadas en agregados complejos con al menos tres componentes anfipáticos suspendidos en un ... medio ... farmacéuticamente aceptable". Resumen. "Uno de estos componentes es capaz de formar membranas de bicapa estables y grandes por sí mismo. Los otros al menos dos componentes anfipáticos, incluyendo un AINE, tienden a desestabilizar tales membranas". Párrafo [0002].

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º US 2004/0105881 de Cevc *et al.*, describe agregados superficiales extendidos, "que se pueden suspender en un medio líquido adecuado y que comprenden al menos tres anfipatos (componentes anfipáticos) y que son capaces de mejorar el transporte de agentes activos a través de barreras semipermeables, tales como la piel, especialmente para la aplicación no invasiva de fármacos *in vivo* por medio de la penetración de la barrera por tales agregados". Párrafo [0002]. "Los tres anfipatos incluyen al menos un compuesto formador de membrana (MFC), que puede formar la membrana de [los agregados], y al menos dos compuestos desestabilizadores de membrana (MDC₁ y MDC₂) diferenciados por su capacidad para formar agregados más pequeños (sin superficies extendidas) por ellos mismos o también en combinación entre sí y/o caracterizados por su solubilidad relativamente alta en [el] medio líquido adecuado. Párrafo [0002]. El documento US 2004/0105881 desvela de forma específica que la "incorporación de un agente tensioactivo en una membrana bicapa que se construye a partir de otro anfipato menos soluble, tal como un fosfolípido, puede aumentar la flexibilidad de la membrana compleja resultante... promov[iendo] la capacidad de agregados complejos ... para cruzar poros en una membrana semipermeable que de otro modo podría evitar el cruce de agregados comparativamente grandes". Párrafo [0015]. Barthel *et al.* : "Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis", *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 39, n.º 3, 1 de diciembre de 2009, p. 203-212, desvela el tratamiento tópico de la osteoartritis usando gel de diclofenaco.

3. Sumario de la invención

La presente invención proporciona una formulación vesicular para uso en el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos y que están libres de cualquier agente farmacéuticamente activo no tensioactivo, no lipídico, en el que la formulación se aplica por vía tópica.

La formulación vesicular puede ser para uso en el tratamiento de dolor, incluyendo dolor de tejido profundo.

La formulación puede contener un 2,0-10,0 % en peso de fosfolípido.

La formulación puede contener un 0,2-5,0 % en peso de tensioactivo.

El uno o más tensioactivos puede o pueden comprender polisorbato 80.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación vesicular para uso en el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis que consta esencialmente de uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la formulación se aplica por vía tópica.

La proporción molar de fosfolípido con respecto a tensioactivo puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 30:1, preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1, Las más preferentemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1.

5 El uno o más fosfolípidos pueden incluir fosfatidilcolina.

La formulación puede comprender uno o más tensioactivos no iónicos seleccionados entre sorbitanos de polioxietileno, estearatos de polihidroxietileno y éteres laurílicos de polihidroxietileno.

10 La formulación puede incluir adicionalmente uno o más tampones, agentes quelantes, humectantes, lubricantes, antioxidantes, conservantes, microbiocidas, agentes antimicrobianos, emolientes, co-solventes o agentes espesantes.

15 Los solicitantes han encontrado de forma sorprendente que las formulaciones vesiculares que comprenden uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos son eficaces en el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis, de forma más específica en el tratamiento de dolor de tejido profundo, por ejemplo osteoartritis. Estas formulaciones vesiculares son adecuadas para administración tópica. En algunas realizaciones, estas formulaciones diseñan de modo que las vesículas sean capaces de penetrar el tejido profundo sin desviarse en los vasos sanguíneos. Es decir, las formulaciones son capaces de desplazarse al sitio del dolor en una cantina suficiente como para aliviar es el dolor en cierta medida. De acuerdo con la invención, la administración al tejido profundo incluye la administración de la formulación por debajo de la piel al tejido muscular y a la propia articulación, árabe que se limita la administración sistémica y exposición a la formulación.

25 Las formulaciones de la invención se formulan en ausencia de cualquier agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente farmacéuticamente activo no tensioactivo y no lipídico que haya recibido una aprobación reguladora para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis. Las formulaciones de la invención no comprenden AINEs. Las formulaciones de la invención no comprenden opioides. Las formulaciones de la invención no comprenden inhibidores de la COX-2. Las formulaciones de la invención no comprenden ningún analgésico, por ejemplo no comprenden clorobutanol, ketamina, oxetacaína, propanidida y tiamilal, derivados de aminofenol, derivados de aminofenazol, derivados de ácido antranílico - y ácido arilpropiónico, azapropazona, bumadizona, derivados de cloroquina y codeína, diclofenaco, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, sustancias de metadona, morazona, morfina y sus derivados, nifenzona, ácido niflumínico, pentazozina, petidina, fenazopiridina, derivados de fenilbutazona (tal como 3,5 pirazolidina diona), ferazona, piroxicam, propoxifeno, propifenazona, derivados de pirazol y fenazona (aminofenazona, metamizol, monofenilbutazona, oxifenebutazona, fenilbutazona o salicilato de fenazona), derivados de ácido salicílico, sulfasalazina, tilidino; ácido acetilsalicílico, etilmorfina, alclofenaco, alfaprodina, aminofenazona, anileridina, azapropazona, benfotiamina, benorilato, bencidamina, cetobemidona, carbamato de clorofenesina, clorotenoxazina, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, etoheptazina, fentanilo, feniramidol, fursultiamina, maleato de flupirtina, glafenina, hidromorfona, lactilfenetidina, levorfanol, ácido mefenámico, meptazonol, metadona, mofebutazona, nalbufina, sal de Na de metanosulfonato de noramidopirinio, nefopam, normetadona, oxicodona, paracetamol, pentazocina, petidina, fenacetina, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piperilona, piritramida, procaína, propifenazona, salicilamida, tebacona, yoduro de tiemonio, o tramadona.

45 Como se usa en presente documento, el término "formulación" no pretende implicar que los ingredientes o componentes estén en combinación con un agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente activo no tensioactivo y no lipídico que haya recibido aprobación reguladora para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis.

50 En una realización, la invención proporciona una formulación vesicular que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos y que están libres de cualquier agente farmacéuticamente activo no tensioactivo, no lipídico para uso en el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis, de forma más específica en el tratamiento de osteoartritis, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la invención proporciona una formulación vesicular para uso del tratamiento de dolor asociado con osteoartritis de la rodilla. En una realización, la invención proporciona una formulación que comprende un lisofosfolípido, un segundo fosfolípido, tal como fosfatidilcolina, y un tensioactivo no iónico. En una realización, la formulación comprende un lisofosfolípido en una cantidad de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 15 % en peso de la cantidad total de lípido en la formulación. En una realización, la invención proporciona una formulación que consiste en uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la invención proporciona una formulación que consiste esencialmente en uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la formulación se aplica por vía tópica.

60 A pesar de la falta de un agente activo reconocido, las vesículas provocan un efecto terapéutico, en particular el alivio o atenuación del dolor, por ejemplo, en la zona del tejido profundo local. Sin desear quedar ligado por teoría alguna, el Solicitante cree que los propios componentes de la vesícula son responsables de este efecto.

65 En una realización, la invención proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes rellenos con la formulación de la invención, e instrucciones para la administración de la formulación a un paciente

o sujeto con necesidad de la misma para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis, tal como dolor de tejido profundo. En ciertas realizaciones, la formulación comprende uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos. En ciertas realizaciones, la formulación comprende un lisofosfolípido. La formulación no comprende un agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente farmacéuticamente activo no tensioactivo, no lipídico que haya sido aprobado para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis. En diversas realizaciones, el recipiente comprende a una formulación formulada como una suspensión, emulsión, gel, crema, loción, pulverización, solución formadora de película o laca. La invención proporciona envases o kits y se pueden usar en cualquiera de los métodos que se han descrito anteriormente.

En una realización, la invención comprende una formulación vesicular como se desvela en el presente documento para su uso en el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis, en la que las formulaciones vesiculares de la invención se administran durante un periodo de una o más semanas, por ejemplo durante al menos cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, nueve semanas, diez semanas, once semanas, o doce semanas, dieciséis semanas, veinticuatro semanas, cuatro meses, seis meses, ocho meses, diez meses, un año, dos o más años, o indefinidamente.

En una realización, las formulaciones de la invención comprenden uno o más fosfolípidos, uno o más tensioactivo no iónicos, en ausencia de cualquier agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente farmacéuticamente activo no tensioactivo, no lipídico que haya recibido aprobación reguladora para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis.

En una realización, se administra una dosis de 0,1 a 10 gramos de la formulación de la invención al paciente para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis; se administra una dosis de 1 a 10 gramos de la formulación de la invención al paciente para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis; se administra una dosis de 1 a 5 gramos de la formulación de la invención al paciente para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis; o se administra una dosis de 1 gramo, 2 gramos, 3 gramos, 4 gramos, 5 gramos, 6 gramos, 7 gramos, 8 gramos, 9 gramos o 10 gramos de la formulación de la invención al paciente para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis. En algunas realizaciones, la dosis se mide como el peso total del lípido(s) y tensioactivo no iónico(s) en el deformasoma. La dosis se puede administrar una o dos veces al día para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis. La dosis se puede administrar una de, dos veces, tres, cuatro, cinco, seis, o siete veces a la semana de acuerdo con la invención. La dosis se puede administrar cada día, cada dos días, o de dos a tres veces a la semana de acuerdo con la invención.

El lípido en la composición farmacéutica es un fosfolípido. En algunas realizaciones, el segundo lípido es un lisofosfolípido. El tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención forman vesículas u otros agregados de superficie extendida (ESAs), en la que las preparaciones vesiculares presentan una mejora de la capacidad de permeación a través de las barreras semipermeables, tales como la piel. La adaptabilidad y deformabilidad de las vesículas permite que las vesículas penetren por debajo de la piel al músculo y a la propia articulación, sin embargo, el tamaño de la vesícula evita la penetración en la vasculatura y como resultado evitar la administración sistémica. Aunque sin quedar limitadas a cualquier mecanismo de acción, las formulaciones de la invención son capaces de formar vesículas caracterizadas por su deformabilidad y/o adaptabilidad. La adaptabilidad o deformabilidad de las vesículas se puede determinar por la capacidad de las vesículas para penetrar una barrera con poros que tenga un diámetro medio del poro de al menos un 50 % más pequeño que el diámetro medio de la vesícula antes de la penetración.

4. Descripción detallada de la invención

Generalmente, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio de química orgánica, química medicinal chemistry, y farmacología que se describen en el presente documento son los que se conocen bien y se usan comúnmente en la técnica. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento generalmente tienen el mismo significado que normalmente entiende alguien con una experiencia habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluye, pero no se limita a, un primate (por ejemplo, ser humano), vaca, oveja, cabra, cerdo, caballo, perro, gato, conejo, rata, o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad suficiente", "cantidad eficaz para" o una "cantidad suficiente para" consiguen un resultado particular se refiere a que una cantidad de la formulación de la invención es eficaz para producir un efecto deseado, que opcionalmente es un efecto terapéutico (es decir, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz). Como se afirma como alternativa, una cantidad "terapéuticamente eficaz" es una cantidad que proporciona un cierto alivio, mitigación, y/o disminución de al menos un síntoma clínico. Otras personas con experiencia en la materia conocen bien los síntomas clínicos asociados con el trastorno que se pueden tratar

con los métodos de la divulgación. Además, los expertos en la materia observarán que no es necesario que los efectos terapéuticos sean completos o curativos, siempre y cuando se proporcione un cierto beneficio al sujeto. Por ejemplo, una "cantidad suficiente" o "una cantera suficiente para" puede ser una cantidad que sea eficaz para tratar los síntomas de dolor asociado con osteoartritis u otro dolor articular un muscular.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "que trata" o "tratamientos de" se refieren a que la gravedad de una afección de un sujeto se reduce o se recupera no mejoran al menos parcialmente y/o que se consigue un cierto alivio, mitigación o disminución de al menos un síntoma clínico y/o hay una inhibición o retraso de la progresión de la afección y/o retraso de la progresión del inicio de la enfermedad o padecimiento. Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento de" también se refieren a la gestión de la patología.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa en referencia a las formulaciones de la invención representa que una formulación no da como resultado un nivel inaceptable de irritación en el sujeto al que se administra la formulación. Preferentemente un nivel de ese tipo será lo suficientemente bajo como para proporcionar una formulación adecuada para su aprobación por las autoridades reguladoras.

Como se usa en el presente documento con respecto a valores numéricos, el término "aproximadamente" se refiere un intervalo que rodea a un valor numérico en particular que incluye el que se podría esperar como resultado de un error experimental normal experimental a la hora de realizar de una medición. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" cuando se usa en relación con un valor numérico en particular se refiere a $\pm 20\%$, a menos que de forma específica se indique que es $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, o $\pm 20\%$ del valor numérico.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el alquilo puede estar opcionalmente be sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en el presente documento. El término "alquilo" también incluye alquilo tanto lineal como ramificado, a menos que se indique de otro modo. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal que tiene de 1 a 20 (C_{1-20}), de 1 a 15 (C_{1-15}), de 1 a 12 (C_{1-12}), de 1 a 10 (C_{1-10}), o de 1 a 6 (C_{1-6}) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 12 (C_{3-12}), de 3 a 10 (C_{3-10}), o de 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, los grupos alquilo C_{1-6} lineal y C_{3-6} ramificado también se denomina "alquilo inferior." Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo C_{1-6} se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En las técnicas químicas se entiende que el uso de las cadenas más largas que se describen en el presente documento puede ser apropiadas, o apropiadas solo en cantidades limitadas, dentro de una molécula de modo que las propiedades de la molécula resultante (tales como solubilidad) son apropiadas para el uso. Por lo tanto, aunque los expertos una materia pueden usar los sustituyentes de alquilo con una longitud más larga, éstos los usarán solamente cuando sea apropiado para proporcionar la función deseada.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático monovalente policíclico que contiene al menos un anillo de hidrocarburo aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C_{6-20}), de 6 a 15 (C_{6-15}), o de 6 a 10 (C_{6-10}) átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, en el que uno de los anillos es aromático y los otros del mismo pueden ser saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas realizaciones, el arilo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q tal como se describe en el presente documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático policíclico que contiene al menos un anillo aromático, en el que al menos un anillo arma tipo contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S, y N. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, y/o de uno a cuatro átomos de N, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y que cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. El heteroarilo se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurano, isobenzofurano, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo, y tetrahidroquinolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclico incluyen, pero no se limitan a, carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, y xantenilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo también puede estar opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes Z tal como se describe en el presente documento.

El término "alquenoílo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-alquenoílo. El término "alquenoílo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alquenoílo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z tal como se describe en el presente documento. El término "alquenoílo" también incluye radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o como alternativa, configuraciones "Z" y "E", como pueden observar las personas con una experiencia habitual en la materia. Como se usa en el presente documento, el término "alquenoílo" incluye alquenoílo tanto lineal como ramificado, a menos que se indique de otro modo. Por ejemplo, alquenoílo C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquenoílo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 30 (C₂₋₃₀), de 2 a 24 (C₂₋₂₄), de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀), o de 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 30 (C₃₋₃₀), de 3 a 24 (C₃₋₂₄), de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenoílo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo, y 4-metilbutenilo. En ciertas realizaciones, el alquenoílo es mono-alquenoílo, que contiene un doble enlace carbono-carbono. En ciertas realizaciones, el alquenoílo es di-alquenoílo, que contiene dos dobles enlaces carbono-carbono. En ciertas realizaciones, el alquenoílo es poli-alquenoílo, que contiene más de dos dobles enlaces carbono-carbono.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos no aromático monocíclico y/o sistema de anillos policíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en el que uno o más de los átomos en el anillo no aromáticos son heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S o N; y los átomos restantes en el anillo son átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. En ciertas realizaciones, el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillos fusionados o unidos por puente, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos pueden estar parcial o totalmente saturados, o ser aromáticos. El heterociclilo se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de los radicales heterocíclicos de ese tipo incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azepinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, benzoisoxazolilo, benzoisoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranolilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β-carbolinilo, carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzoisotiazinilo, dihidrobenzoisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranolilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, iso-tiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranolilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, y 1,3,5-tritianilo. En ciertas realizaciones, el heterocíclico también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z tal como se describe en el presente documento.

El término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y/o yodo.

El término "opcionalmente sustituido" pretende indicar que un grupo, incluyendo alquilo, alquenoílo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Z, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Z, en el que cada Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, oxo, nitro, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquenoílo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, y -S(O)₂NR^fR^g, en los que cada R^e, R^f, R^g, y R^h es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoílo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₄, heteroarilo, o heterociclilo; o R^f y R^g junto con el átomo de N al que están unidos forman heterociclilo.

El término "solvato" se refiere a un compuesto que se proporciona en el presente documento o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad de disolvente estequiométrica o no estequiométrica unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

De acuerdo con la presente divulgación, la expresión "que comprende" es inclusiva o de extremos abiertos y no excluye elementos o etapas del método sin mencionar, adicionales; la expresión "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente no especificado; y la expresión "que consiste esencialmente en" excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente que materialmente cambia una característica básica de la invención.

La formulación de la invención que se proporciona en el presente documento comprende al menos un fosfolípido, al menos, tensioactivo no iónico, opcionalmente suspendido en un medio farmacéuticamente aceptable, preferentemente una solución acuosa, preferentemente que tenga un pH que varíe de 3,5 a 9,0, preferentemente de 4 a 7,5. La formulación de la invención puede contener opcionalmente tampones, antioxidantes, conservantes, microbicidas, agentes antimicrobianos, emolientes, co-solventes, y/o agentes espesantes. En algunas realizaciones, la formulación de la invención comprende una mezcla de más de un fosfolípido. En algunas realizaciones, la formulación de la invención consta esencialmente de al menos un fosfolípido, al menos un tensioactivo no iónico, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente tampones, antioxidantes, conservantes, microbicidas, agentes antimicrobianos, emolientes, co-solventes, y/o agentes espesantes. En algunas realizaciones, la formulación de la invención consta de al menos un fosfolípido, al menos un tensioactivo no iónico, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y uno o más de los siguientes: tampones, antioxidantes, conservantes, microbicidas, agentes antimicrobianos, emolientes, co-solventes, y agentes espesantes.

4.1. Lípido

El lípido usado en la formulación de acuerdo con la presente invención es un fosfolípido.

En el sentido de la presente divulgación, un "lípido" es cualquier sustancia que tenga propiedades iguales o similares a las de una grasa. Como una regla, tiene un grupo apolar extendido (la "cadena", X) y generalmente también una parte hidrófila polar, soluble en agua, el grupo de "cabeza" (Y) y tiene la Fórmula I básica:



en la que n es igual a o mayor que 0.

Los lípidos con n = 0 se denominan lípidos apolares y los lípidos con n > 1 se denominan lípidos polares. En este sentido, todas las sustancias anfífilas, que incluyen, pero no se limitan glicéridos, glicerofosfolípidos, glicerofosfinolípidos, glicerofosfonolípidos, sulfolípidos, esfingolípidos, lípidos isoprenoides, esteroides o esterol y lípidos que contengan carbohidratos generalmente se pueden denominar lípidos. Un listado de definiciones relacionadas con lípidos y definiciones relacionadas con lípidos se proporciona en el documento EP 0 475 160 A1 (véase, por ejemplo p. 4, 1. 8 a p. 6, 1. 3) en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.165.500 (véase, por ejemplo, col. 6, 1. 10 a col. 7, 1. 58).

Un fosfolípido es, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II:



en la que R¹ y R² no pueden ser ambos hidrógeno, OH o un grupo alquilo C₁-C₃, y por lo general son independientemente, una cadena alifática, lo más a menudo obtenida a partir de un ácido graso o un alcohol graso; R³ generalmente es un hidrógeno.

El grupo OH del fosfato es un radical hidroxilo o forma de anión hidroxilo (es decir, hidróxido), que depende del grado de ionización del grupo. Además, R⁴ puede ser un protón o un grupo alquilo de cadena corta, sustituido por un grupo trialkilamonio de cadena corta, tal como un grupo trimetilamonio, o un grupo alquilo de cadena corta sustituido con amino, tal como grupo 2-trimetilamonio etilo (colinilo) o grupo alquilo de cadena corta 2-dimetilamonio.

Un esfingofosfolípido es, por ejemplo, un compuesto de Fórmula IIB:



en la que R¹ es un ácido graso unido a través de un enlace amido a nitrógeno de la esfingosina y R⁴ tiene dos significados que se han dado en la Fórmula II.

Un lípido es preferentemente una sustancia de fórmula II o IIB, en la que R¹ y/o R² son acilo o alquilo, n-hidroxiacilo o n-hidroxiacilo, pero también puede estar ramificado, con uno o más grupos metilo unidos en casi cualquier punto de la cadena; normalmente con el grupo metilo está cerca del extremo de la cadena (iso o anteiso). Los radicales R¹ y R² pueden estar además saturados o insaturados (mono-, di- o poli-insaturados). R³ es hidrógeno y R⁴ es 2-trimetilamonio etilo (el último corresponde al grupo de cabeza de fosfatidil colina), 2-dimetilamonio etilo, 2-metilamonio etilo o 2-aminoetilo (que corresponde al grupo de cabeza de fosfatidil etanolamina). R⁴ también puede ser un protón (dando ácido fosfatídico), una serina (dando fosfatidilserina), un glicerol (dando fosfatidilglicerol), un inositol (dando fosfatidilinositol), o un grupo alquilamino (dando fosfatidiletanolamina en el caso de una etilamina), si

Se elige un uso de un glicerofosfolípido de origen natural. De otro modo, cualquier otro éster fosfato suficientemente polar, de modo que forme una bicapa lipídica, se puede considerar también para preparar las formulaciones de la divulgación.

- 5 La Tabla 1 presenta un listado de fosfolípidos preferentes de acuerdo con una realización de la divulgación.

Tabla 1

(Fosfo)lipidos preferentes

Cadena grasa		Fosfolipidos: Tipo y Carga					
Nombre(s)	Longitud: n.º de dobles enlaces	Fosfatidilcolina	Fosfatidiletanolamina	Esfingomielina	Fosfatidilglicerol	Fosfatidilinositol	Ácido fosfatídico
		Lípido principal, L1	Lípido principal, L1	Lípido principal, L1	Lípido aux., L2	Lípido aux., L2	Lípido aux., L2
	C24						
Behen(o)lo	C22						
Eruc(o)lo	C22:1-13cis						
	C20						
Araquin(o)lo	C20:1-11cis						
Gadolén(o)lo	C20:4-5,8,11,14cis						
Araquidón(o)lo	C18:1-9cis	DOPC	DOPE	SM-oleilo	DOPG	DOPI	DOPA
Ole(o)lo	C18						
Estear(o)lo	C18:2-9,12cis	(Soja-PC / Huevo-PC)	(Soja-PE / Huevo-PE)	Cerebro SM	Soja-PC / Huevo-PC)	Soja-PI / Hígado-PI)	Soja-PA / Huevo-PA)
Linol(o)lo	C18:3-9,12,15cis						
Linole(o)lo	C18:1-9cis						
Palmitole(o)lo	C16						
Palmit(o)lo	C14	DMPC	DMPE	SM-miristilo	DMPG	DMPI	
Mirist(o)lo	C12	DLPC	DLPE	SM-laurilo			DLPA
Laur(o)lo	C10						
Capr(o)lo							

Intervalo de concentración rel. L1/L2 (M/M)

1/0

10/1-1/1

10/1-3/1

10/1-5/1

*Lípido Total™ intervalo de concentración (% en p)

0,5-45

0,5-40

0,5-40

0,5-40

*Lípido total incluye fosfolípido(s), tensioactiva(s) y todos los excipientes lipófilos

Los lípidos preferentes en el contexto de la presente divulgación son bicapas bien hidratadas, sin carga y en forma estable; fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolamina, y esfingomielinas son los representantes más importantes de los lípidos de ese tipo. Cualquiera de ellos puede tener cadenas como se enumera en la Tabla 1, los que forman bicapas de fase fluida, en la que las cadenas lipídicas están en un estado desordenado, son preferentes.

Los lípidos con carga negativa, es decir, aniónicos, diferentes también se pueden incorporar en bicapas lipídicas vesiculares. Los ejemplos atractivos de los lípidos con carga de ese tipo son fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y, en cierto modo menos preferentes, ácido fosfatídico (y su éster de alquilo) o fosfatidilserina. Alguien con experiencia en la materia podrá observar que es menos recomendable preparar vesicular simplemente a partir de los lípidos con carga que usarlos en una combinación con componente(s) de bicapa electro- neutra. En el caso del uso de lípidos con carga, la composición tampón y/o el pH se debe seleccionar con mucho cuidado con el fin de asegurar el grado deseado de ionización del grupo de cabeza lipídico y/o el grado deseado de interacción electrostática entre las moléculas de fármaco y de lípido, con carga, de forma opuesta. Además, al igual que con los lípidos neutros, los componentes lipídicos de la bicapa con carga pueden tener en principio cualquiera de las cadenas que se enumeran en la Tabla 1. Las cadenas que forman bicapas lipídicas de fase fluida son claramente preferentes, sin embargo, tanto debido a una adaptabilidad de la vesícula que aumenta el papel de aumento de la fluidez de la cadena grasa y debido a una mejor capacidad de los lípidos en fase fluida a mezclarse entre sí.

La cadena de un lípido obtenida a partir de ácido graso o de alcohol graso se selecciona por lo general con respecto a los tipos de cadena alifática básica que se proporcionan en las siguientes tablas:

Tabla 2: Los restos de cadena grasa, básicos, lineales, saturados (más) preferentes

Denominación abreviada	Nombre sistemático	Nombre trivial
12:0	Dodecanoico	Lauri
13:0	Tridecanoico	
14:0	Tetradecanoico	Mirístico
15:0	Pentadecanoico	
16:0	Hexadecanoico	Palmítico
17:0	Heptadecanoico	Margárico
18:0	Octadecanoico	Esteárico
19:0	Nonadecanoico	
20:0	Eicosanoico	Araquídico
21:0	Heneicosanoico	
22:0	Docosanoico	Behénico
23:0	Tricosanoico	
24:0	Tetracosanoico	Lignocérico

Tabla 3: Los restos de cadena grasa de monoenoico (más) preferentes

Denominación abreviada	Nombre sistemático	Nombre trivial
9-14:1 / 14:1(n-5)	cis-9-Tetradecenoico	Miristoleico
7-16:1 / 16:1(n-9)	cis-7-Hexadecenoico	
9-16:1 / 16:1(n-7)	cis-9-Hexadecenoico	Palmitoleico
9-18:1 / 18:1(n-9)	cis-9-Octadecenoico	Oleico
11-18:1 / 18:1(n-7)	cis-11-Octadecenoico	cis-Vaccénico
11-20:1 / 20:1(n-9)	cis-11-Eicosenoico	Gondoico
14-20:1 / 20:1(n-6)	cis-14-Eicosenoico	
13-22:1 / 22:1(n-9)	cis-13-Docosenoico	Erúcico
15-24:1 / 24:1(n-9)	cis-15-Tetracosenoico	Nervoni
3t-18:1	trans-3-Hexadecenoico	
9t-18:1	trans-9-Octadecenoico	Elaidico
11t-18:1	trans-11-Octadecenoico	Vaccénico

Tabla 4: Los restos de cadena grasa de dienoico y polienoico (más) preferentes

Denominación abreviada	Nombre sistemático	Nombre trivial
10,13c-16:2 / 16:2(n-3)	10-cis,13-cis-Hexadecadienoico	
7,10c-16:2 / 16:3(n-6)	7-cis,10-cis-Hexadecadienoico	
7,10,13c-16:3 / 16:3(n-3)	7-cis,10-cis,13-cis-Hexadecatrienoico	
12,15c-18:2 / 18:2(n-3)	12-cis,15-cis-Octadecadienoico	α -Linoleico
10,12t-18:2 / 18:2(n-6)	trans-10,trans-12-Octadecadienoico	
9,12c-18:2 / 18:2(n-6)	9-cis,12-cis-Octadecadienoico	γ -Linoleico
9,12,15c-18:3 / 18:3(n-3)	9-cis,12-cis,15-cis-Octadecatrienoico	α -Linolénico
6,9,12c-19:3 / 18:3(n-6)	6-cis,9-cis,12-cis-Octadecatrienoico	γ -Linolénico
9c,11c,13t-18:3	9-cis-,11-trans,13-trans-Octadecatrienoico	γ -Eleosteárico
8t,10t,12c-18:3	8-trans,10-trans,12-cis-Octadecatrienoico	Caléndico
6,9,12,15c-18:4 / 18:4(n-3)	6,9,12,15-Octadecatetraenoico	Estearidónico
3,6,9,12c-18:4 / 18:4(n-6)	3,6,9,12-Octadecatetraenoico	
3,6,9,12,15c-18:5 / 18:5(n-3)	3,6,9,12,15-Octadecapentaenoico	
14,17c-20:2 / 20:2(n-3)	14-cis,17-cis-Eicosadienoico	
11,14c-20:2 / 20:2(n-6)	11-cis,14-cis-Eicosadienoico	
11,14,17r-2D:3 / 20:3(n-3)	8-cis,11-cis,14-cis-Eicosatrienoico	Dihomo- α -linolénico
8,11,14c-20:3 / 20:3(n-6)	8-cis,11-cis,14-cis-Eicosatrienoico	Dihomo- γ -linolénico
5,8,11c-20:3 20:3(n-9)	5,8,11todos-cis-Eicosatrienoico	'Mead's'
5,8,11,14c-20:4 / 20:4(n-6)	5,8,11; 14-todos-cis-Eicosatetraenoico	Araquidónico
8,11,14,17c-20:4 / 20:4(n-3)	8,11,14,17-todos-cis-Eicosatetraenoico	
5,8,11,14,17c-20:5 o 20:5(n-3)	5,8,11,14,17-todos-cis-Eicosapentaenoico	
13,16c-22:2	13,16-Docosadienoico	
13,16,19c-22:3 / 22:3(n-3)	13,16,19-Docosatrienoico	
10,13,16c-22:3 / 22:3(n-6)	10,13,16-Docosatrienoico	
7,10,13,16c-22:4 / 22:4(n-6)	7,10,13,16-Docosatetraenoico	Adrénico
4,7,10,13,16e-22:5 o 22:5(n-6)	4,7,10,13,16-Docosapentaenoico	
4,7,10,13,16,19c-22:5 o 22:5(n-3)	4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoico	

También son posibles otras combinaciones o posiciones del doble enlace.

5

Los restos de ácido graso adecuados pueden ser además ramificados, por ejemplo, pueden contener un grupo metilo en una posición iso o anteiso de la cadena de ácido graso, u otra más cercana a la parte media de la cadena, tal como en la cadena de ácido 10-*R*-metiloctadecanoico o tuberculoesteárico. Entre los ácidos grasos ramificados son relativamente importantes los isoprenoides, muchos de los cuales se obtienen a partir del 3,7,11,15-tetrametilhexadec-trans-2-en-1-ol, el resto de alcohol alifático de la clorofila. Los ejemplos incluyen ácido 5,9,13,17-tetrametiloctadecanoico y especialmente los ácidos 3,7,11,15-tetrametilhexadecanoico (fitánico) y 2,6,10,14-tetrametilpentadecanoico (pristánico). Una buena fuente de ácido 4,8,12-trimetiltridecanoico son los organismos marinos. También es posible la combinación de dobles enlaces y cadenas laterales en un resto graso.

10

15

Como alternativa, los restos grasos adecuados pueden portar uno o varios grupos oxi- o cíclicos, especialmente en la parte media o hacia el extremo de una cadena. Los ácidos grasos alicíclicos más importantes entre los mencionados anteriormente, son los que comprenden un anillo de ciclopropano (y en ocasiones ciclopropeno), pero también se pueden encontrar anillos de ciclohexilo y cicloheptilo y podrían ser útiles para fines de la presente divulgación. Los ácidos grasos 2-(D)-hidroxi están más extendidos que los ácidos grasos alicíclicos, y también son componentes importantes de los esfingolípidos. También son interesantes los ácidos 15-hidroxihexadecanoico y 17-hidroxi-octadecanoico, y quizá el ácido 9-hidroxi-octadeca-*trans*10,*trans*-12-dienoico (dimorfecólico) y el ácido 13-hidroxi-octadeca-cis-9,*trans*-11-dienoico (coriólico). Se podría decir que el ácido graso de hidroxilo más destacado en el uso farmacéutico actual es el ácido ricinoleico, ácido (D-(-)12-hidroxi-octadec-cis-9-enoico, que comprende hasta un 90 % de aceite de ricino, que también se usa a menudo en forma hidrogenada. Los ácidos grasos epoxi-, metoxi-, y furanoide tienen un interés práctico solamente limitado en el contexto de la presente divulgación.

20

25

Hablando en términos generales, la insaturación, ramificación o cualquier otro tipo derivatización de un ácido graso es lo más compatible con la intención de la presente divulgación del sitio de una modificación de ese tipo que se encuentra en la parte media o terminal de una cadena de ácido graso. Los ácidos grasos insaturados en *cis* también son más precedentes que los ácidos grasos insaturados en *trans* y los radicales grasos con menos dobles enlaces

30

son preferentes con respecto a los que tienen múltiples dobles enlaces, debido a una sensibilidad a la oxidación del mencionado en último lugar. Además, los lípidos de cadena simétrica generalmente son más adecuados que los lípidos de cadena asimétrica.

- 5 Un lípido preferente de la Fórmula II es, por ejemplo, una fosfatidilcolina natural, que se solía denominar lecitina. Se puede obtener a partir de huevo (rico en palmítico, $C_{16:0}$, y oleico, $C_{18:1}$, pero que también comprende radicales esteárico, $C_{18:0}$, palmitoleico, $C_{16:1}$, linolénico, $C_{18:2}$, y araquidónico, $C_{20:4}$), soja (rica en cadenas C_{18} insaturadas, programen contiene algún radical palmítico, entre unos pocos), coco (rico en cadenas saturadas), olivas (ricas en cadenas monoinsaturadas), azafrán (cártamo) y girasoles (ricos en ácido n-6 linoleico), lino (rico en ácido n-3 linolénico), de grasa de ballena (rica en cadenas n-3 monoinsaturadas), de onagra o primula (ricas en cadenas n-3). Las fosfatidil etanolaminas naturales, preferentes (y se solían denominar de cefalinas) se originan frecuentemente a partir de huevo o habas de soja. Las esfingomielinas preferentes de origen biológico por lo general se preparan a partir de huevos o tejido cerebral. Las fosfatidilserinas preferentes por lo general también se originan a partir de material cerebral mientras que el fosfatidilglicerol se extrae preferentemente de bacterias, tales como *E. Coli*, o también se puede preparar por medio de transfosfatidilación, usando fosfolipasa D, a partir de una fosfatidilcolina natural. Los fosfatidilinositoles que se usan preferentemente se aíslan a partir de fosfolípidos de soja o extractos de hígado bovino. El ácido fosfatídico preferente se extrae a partir de cualquiera de las fuentes mencionadas o se puede preparar usando fosfolipasa D a partir de una fosfatidilcolina adecuada.
- 10
- 15
- 20 Además, las fosfatidil colinas sintéticas (R^4 en la Fórmula II corresponde a 2-trimetilamonio etilo), y R^1 y R^2 son cadenas alifáticas, tal como se ha definido en el párrafo precedente con 12 a 30 átomos de carbono, preferentemente con 14 a 22 átomos de carbono, e incluso más preferentemente con 16 a 20 átomos de carbono, con la condición de que las cadenas se deben elegir con el fin de asegurar que los ESA resultantes comprendan bicapas lipídicas fluidas. Por lo general esto se refiere al uso de cadenas saturadas relativamente cortas y cadenas insaturadas relativamente más largas. Las esfingomielinas sintéticas (R^4 en la Fórmula IIB corresponde a 2-trimetilamonio etilo), y R^1 es una cadena alifática, tal como se ha definido en el párrafo precedente, con 10 a 20 átomos de carbono, preferentemente con 10 a 14 átomos de carbono por cadena totalmente saturada y con 16-20 átomos de carbono por cadena y saturada.
- 25
- 30 Las fosfatidil etanolaminas sintéticas (R^4 es 2-aminoetilo), ácidos fosfatídicos sintéticos (R^4 es un protón) o su éster (R^4 corresponde, por ejemplo, a un alquilo de cadena corta, tal como metilo o etilo), fosfatidil serinas sintéticas (R^4 es L- o D-serina), o fosfatidil (poli)alcoholes sintéticos, tales como fosfatidil inositol, fosfatidil glicerol (R^4 es L o D-glicerol) son preferentes como lípidos, en los que R^1 y R^2 son restos grasos de tipo y longitud idénticas o moderadamente diferentes, especialmente tal como se observa en las correspondientes tablas que se han proporcionado anteriormente en el texto. Además, R^1 puede representar alquenoilo y R^2 grupos hidroxialquilo idénticos, tales como tetradecilhidroxi o hexadecilhidroxi, por ejemplo, en ditetradecilo o dihexadecilfosfatidil colina o etanolamina, R^1 puede representar alquenoilo y R^2 hidroxialquilo, tal como un plasmalógeno (R^4 trimetilamonio etilo), o R^1 puede ser acilo, tal como laurilo, miristoilo o palmitoilo y R^2 puede representar hidroxi tal como por ejemplo, en lisofosfatidil colinas o lisofosfatidil gliceroles o lisofosfatidil etanolaminas, naturales o sintéticos, tales como 1-miristoilo o 1-palmitoillisofosfatidil colina o -fosfatidil etanolamina; con frecuencia, R^3 representa hidrógeno.
- 35
- 40

Un lípido de Fórmula IIB también es un lípido adecuado dentro del sentido de la presente divulgación. En la Fórmula IIB, $n = 1$, R^1 es un grupo alquenoilo, R^2 es un grupo acilamido, R^3 es hidrógeno y R^4 representa 2-trimetilamonio etilo (grupo colina). Un lípido de ese tipo se conoce con el nombre de esfingomielina.

- 45 Además los lípidos adecuados son un análogo de lisofosfatidil colina, tal como 1-lauroil-1,3-dihidroxiopropano-3-fosforil colina, un monoglicérido, tal como monooleína o monomiristina, un cerebrósido, ceramida polihexósido, sulfatida, esfingoplasmalógeno, un gangliósido o un glicérido, que no contiene un grupo fosforilo o fosfono o fosfino libre o esterificado en la posición 3. Un ejemplo de un glicérido de ese tipo es diacilglicérido o 1-alquenoil-1-hidroxi-2-acil glicérido con cualquier grupo acilo o alquenoilo, en el que el grupo 3-hidroxi está eterificado con uno de los grupos carbohidrato mencionados, por ejemplo, con un grupo galactosilo tal como monogalactosil glicerina.
- 50

- Los lípidos con propiedades deseables de grupo de cabeza o de cadena también se pueden formar por medios bioquímicos, por ejemplo, por medio de fosfolipasas (tales como fosfolipasa A1, A2, B, C y, en particular, D), desaturasas, elongasas, acil transferasas, etc., a partir de precursores naturales o sintéticos.
- 55

- Además, un lípido adecuado es cualquier lípido, que esté contenido en membranas biológicas y que se pueda extraer con la ayuda de disolventes orgánicos apolares, tales como cloroformo. Además de los lípidos ya mencionados, tales lípidos también incluyen, por ejemplo, esteroides, tales como estradiol, o esteroides, tales como colesterol, beta-sitosterol, desmosterol, 7-iceto-colesterol o beta-colestanol, vitaminas liposolubles, tales como retinoides, vitaminas, tales como vitamina A1 o A2, vitamina E, vitamina K, tal como vitamina K1 o K2 o vitamina D1 o D3, etc.
- 60

- Los componentes anfífilos menos solubles comprenden o preferentemente comprenden un lípido sintético, tal como miristoleoilo, palmitoleoilo, petroselinilo, petroselaidilo, oleoilo, elaidilo, cis- o trans-vaccenoilo, linolilo, linolenilo, linolaidilo, octadecatetraenoilo, gondoilo, eicosaenoilo, eicosadienoilo, eicosatrienoilo, araquidoilo, cis- o
- 65

trans-docosaenoílo, docosadienoílo, docosatrienoílo, docosatetraenoílo, lauroílo, tridecanoílo, miristoílo, pentadecanoílo, palmitoílo, heptadecanoílo, estearoílo o nonadecanoílo, glicerofosfolípido o derivados correspondientes con cadenas ramificadas o un derivado de dialquilo o esfingosina correspondiente, glicolípido u otro diacil o dialquil lípido.

Los componente(s) anfílico(s) más soluble(s) se obtiene/obtienen frecuentemente a partir de los componentes menos solubles que se han enumerado anteriormente y, para aumentar la solubilidad, sustituido dos y/o formando complejos y/o asociados con un butanoílo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo o undecanoílo o varios, sustituyentes seleccionados, mutuamente independientes o con un material diferente para mejorar la solubilidad.

Un lípido adecuado adicional es un derivado azo polietoxilenado de diacil- o dialquil-glicerofosfoetanolamina, una didecanoílofosfatidil colina o una diacilfosfoligomaltobionamida.

En ciertas realizaciones, la cantidad de lípido en la formulación es de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 12 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 7 % o de aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 10 % en peso. El lípido es un fosfolípido. En otra realización específica, el fosfolípido es una fosfatidilcolina.

En algunas realizaciones, el lípido en la formulación no comprende un alquil-lisofosfolípido. En algunas realizaciones, el lípido en la formulación no comprende una polienilfosfatidilcolina.

4.2. Tensioactivo

Los tensioactivos usados en la formulación de acuerdo con la presente invención son tensioactivos no iónicos.

El término "tensioactivo" tiene su significado habitual. Un listado de tensioactivos pertinentes y de definiciones relacionadas con tensioactivo se proporcionan el documento EP 0 475 160 A1 (véase, por ejemplo, p. 6, 1. 5 a p. 14. 1,17) y en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.165.500 (véase, por ejemplo, col. 7, 1. 60 a col. 19, 1. 64), y en Manuales de tensioactivos o farmacéuticos apropiados, tales como Handbook of Industrial Surfactants o US Pharmacopoeia, Pharm. Eu. En algunas realizaciones, los tensioactivos son los que se describen en las Tablas 1-18 de la Publicación de solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2002/0012680 A1, publicada el 31 de enero de 2002. Por lo tanto el siguiente listado solamente ofrece una selección, que de ninguna manera es completo o exclusivo, de varias clases de tensioactivo no iónico que son particularmente comunes o útiles en conjunto con La presente solicitud de patente. Los tensioactivos preferentes a usar de acuerdo con la divulgación incluyen los que tienen un HLB superior a 12. El listado incluye polietilen-glicol-acilfenil éteres, especialmente nonaetilen-glicol-octilfenil éter, polietilen-cadena grasa larga-éteres, especialmente polietilen-acil éteres, tales como nonaetilendecil éter, nonaetilen-dodecil éter u octaetilen-dodecil éter, polietilenglicol-isoacil éteres, tales como octaetilenglicol-isotridecil éter, ésteres de polietilenglicol-sorbitano-cadena grasa larga, por ejemplo ésteres de polietilenglicol-sorbitano-acilo y especialmente monolaurato de polioxietileno (por ejemplo, polisorbato 20 o Tween 20), monooleato de polioxietileno y sorbitano (por ejemplo, polisorbato 80 o Tween 80), monolauroleilato de polioxietileno y sorbitano, monopetroselinato de polioxietileno y sorbitano, monoelaído de polioxietileno y sorbitano, miristoleilato de polioxietileno y sorbitano, palmitoleilato de polioxietileno y sorbitano, petroselinilato depolioxietileno y sorbitano, polihidroxietilen-cadena grasa larga éteres, por ejemplo polihidroxietilen-acil éteres, tales como polihidroxietilen-lauril éteres, polihidroxietilen-miristoil éteres, polihidroxietilen-cetilestearilo, polihidroxietilen-palmitil éteres, polihidroxietilenoleoil éteres, polihidroxietilen- palmitoleoil éteres, polihidroxietilen-linoleoil, polihidroxietilen-4, o 6, o 8, o 10, o 12-laurilo, miristoil, palmitoil, palmitoleil, oleoil o linoil éteres (serie Brij), o en los correspondientes ésteres, polihidroxietilen-laurato, -miristato -palmitato, -estearato u -oleato, especialmente polihidroxietilen-8-estearato (Myrj 45) y polihidroxietilen-8-oleato, aceite de ricino 40 polietoxilado (Cremophor EL), sorbitano-mono cadena grasa larga, por ejemplo alquilato (series Arlacel o Span), especialmente como monolaurato de sorbitano (Arlacel 20, Span 20), cadena grasa larga, por ejemplo acil-N-metilglucamidas, alcanoil-N-metilglucamidas, especialmente decanoil-N-metilglucamida, dodecanoil-N-metilglucamida, tioglucósidos de cadena grasa larga, tales como alquiltioglucósidos y especialmente heptil-, octil- y nonil-beta-D-tioglucopiranósido; derivados de cadena grasa larga de diversos carbohidratos, tales como pentosas, hexosas y disacáridos, especialmente alquil-glucósidos y maltósidos, tales como hexil-, heptil-, octil-, nonil- y decil-beta-D-glucopiranósido o D- maltopiranósido; n-cadena grasa larga-fosforilglicerol, tal como n-acil-fosforilglicerol, especialmente lauril-, miristoil-, oleoil- o palmitoleoil-fosforilglicerol. Las cadenas de tensioactivo por lo general se eligen para que estén en un estado fluido o al menos para que sean compatibles con el mantenimiento del estado de cadena fluido en agregados de vehículo.

La Tabla 5 enumera los tensioactivos preferentes de acuerdo con una realización de la divulgación.

Tabla 5

Tensioactivos preferentes

Cadena grasa		Tensioactivos no iónicos (S)			
Nombre(s)	Longitud: n.º de dobles enlaces	Cabeza	Tipo	TM	
		Éster de POE-sorbitano	POE- éter	POE- fenoxi- éster	POE- éter
		Tween	Brij, Macrogol	Myrj, Nonex	Triton
					<i>Nombres comerciales seleccionados</i>
Behen(o)ilo	C24				
Eruca(o)ilo	C22				
	C22:1-13cis				
Araquin(o)ilo	C20				
Gadoleno(o)ilo	C20:1-11cis				
Araquidono(o)ilo	C20:4-5,8,11,14cis				
Ole(o)ilo	C18:1-9cis				
Estear(o)ilo	C18				
Linol(o)ilo	C18:2-9,12cis				
Linole(o)ilo	C18:3-9,12,15cis				
Palmitole(o)ilo	C18:1-9cis				
Palmit(o)ilo	C16				
Mirist(o)ilo	C14				
Laur(o)ilo	C12				
Capro(o)ilo	C10				
		Tween 80	Brij 98	Simulsol- 2599	TritonX100**
		Tween 60		Myrj-52	
		Tween 40		NN	
		Tween 20	Brij 35	NN	

Intervalo de concentración rel. L/S (MM)				
5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	4/1 - 3/2
NN: no fácilmente disponible en el mercado pero en principio adecuado				
**Triton no es un oleato, sino un derivado de octilfenoxi-POE Myrij-45: Estearoil-EO8; Myrij-49: Estearoil-EO20 (no en el mercado); Myrij-59: Estearoil-EO100; Myrij-52: Estearoil-EO40; Simulsol-2599 = oleato de Macrogol-10 Brij-98: Oleoil-EO20 Brij-35: Lauril-EO23				

- 5 El tensioactivo es un tensioactivo no iónico. El tensioactivo puede estar presente en la formulación de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 7 % o de aproximadamente un 7 % a aproximadamente un 10 % en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de tensioactivo no iónico en la formulación es de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,5 %. En ciertas realizaciones, el tensioactivo no iónico se selecciona entre el grupo que consiste en: sorbitanos de polioxietileno (tensioactivos de polisorbato), estearatos de polihidroxietileno o éteres laurílicos de polihidroxietileno (tensioactivos Brij). En una realización específica, el tensioactivo es un monooleato de polioxietileno sorbitano (por ejemplo, polisorbato 80 o Tween 80). En ciertas realizaciones, el polisorbato puede tener cualquier cadena con 12 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el polisorbato es fluido en la formulación, que puede contener uno o más dobles enlaces, ramificaciones, o grupos cíclicos.
- 10

4.3. Formulaciones

En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención comprenden solo un fosfolípido y solo un tensioactivo no iónico. En otras realizaciones, las formulaciones de la invención comprenden más de un fosfolípido y solo un tensioactivo no iónico, por ejemplo, dos, tres, cuatro, o más fosfolípidos y un tensioactivo no iónico. En otras realizaciones, las formulaciones de la invención comprenden solo un fosfolípido y más de un tensioactivo no iónico, por ejemplo, dos, tres, cuatro, o más tensioactivos no iónicos un fosfolípidos. En otras realizaciones, las formulaciones de la invención comprenden más de un fosfolípido y más de un tensioactivo no iónico, por ejemplo, dos, tres, cuatro, o más fosfolípidos y dos, tres, cuatro, o más tensioactivos no iónicos.

Las formulaciones de la divulgación pueden tener un intervalo de proporciones de fosfolípido con respecto a tensioactivo no iónico. Las proporciones se pueden expresar en términos de términos molares (moles de lípido/moles de tensioactivo). La proporción molar de fosfolípido con respecto a tensioactivo no iónico en las formulaciones puede ser de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 30:1, o de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 30:1. En ciertas realizaciones, la proporción molar de lípido con respecto a tensioactivo en las formulaciones de la invención puede ser de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1. En ciertas realizaciones, la proporción puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 5:1 o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1. En ciertas realizaciones, la proporción molar puede ser de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 25:1, y de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 25:1. En realizaciones específicas, la proporción de fosfolípido con respecto a tensioactivo no iónico puede ser aproximadamente 1,0:1,0, aproximadamente 1,25:1,0, aproximadamente 1,5:1,0, aproximadamente 1,75:1,0, aproximadamente 2,0:1,0, aproximadamente 2,5:1,0, aproximadamente 3,0:1,0 o aproximadamente 4,0:1,0.

Las formulaciones de la invención también pueden tener cantidades variables de la cantidad total de los siguientes componentes: fosfolípido y tensioactivo no iónico combinado (TA). La cantidad de TA se puede indicar en términos de porcentaje de peso de la composición total. En una realización, la TA es de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 40 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 30 %, de aproximadamente un 7,5 % a aproximadamente un 15 %, de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 20 % o de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 30 %. Punto en realizaciones específicas, el TA es de un 8 %, 9 %, 10 %, 15 % o un 20 %.

Los intervalos seleccionados para cantidades de lípido total y proporciones de fosfolípido/tensioactivo no iónico (mol/mol) para las formulaciones de la invención se describen en la Tabla 6 que sigue a continuación:

Tabla 6: Cantidad Total y Proporciones de Fosfolípido con respecto a Tensioactivo No iónico

TA (y tensioactivo) (%)	Lípido/Tensioactivo (mol/mol)
5 a 10	1,0 a 1,25
5 a 10	1,25 a 1,75
5 a 10	1,75 a 2,25
5 a 10	2,25 a 3,00
5 a 10	3,00 a 4,00
5 a 10	4,00 a 8,00
5 a 10	10,00 a 13,00
5 a 10	15,00 a 20,00
5 a 10	20,00 a 22,00
5 a 10	22,00 a 25,00
10 a 20	1,0 a 1,25
10 a 20	1,25 a 1,75

TA (y tensioactivo) (%)	Lípido/Tensioactivo (mol/mol)
10 a 20	1,25 a 1,75
10 a 20	2,25 a 3,00
10 a 20	3,00 a 4,00
10 a 20	4,00 a 8,00
10 a 20	10,00 a 13,00
10 a 20	15,00 a 20,00
10 a 20	20,00 a 22,00
10 a 20	22,00 a 25,00

Las formulaciones de la invención no comprenden un agente farmacéuticamente activo que haya sido aprobado para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis, de forma más específica dolor de tejido profundo, por ejemplo, de osteoartritis o dolor articular o muscular. Las formulaciones de la invención no comprenden AINES. Las formulaciones de la invención no comprenden opioides. Las formulaciones de la invención no comprenden inhibidores de la COX-2. Las formulaciones de la invención no comprenden ningún analgésico, por ejemplo no comprenden clorobutanol, ketamina, oxetacaína, propanidida y tiamilal, derivados de aminofenol, derivados de aminofenazol, derivados de ácido antranílico - y ácido arilpropiónico, azapropazona, bumadizona, derivados de cloroquina y codeína, diclofenaco, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, sustancias de metadona, morazona, morfina y sus derivados, nifenzona, ácido niflumínico, pentazozina, petidina, fenazopiridina, derivados de fenilbutazona (tal como 3,5 pirazolidina diona), ferazona, piroxicam, propoxifeno, propifenazona, derivados de pirazol y fenazona (aminofenazona, metamizol, monofenilbutazona, oxifenebutazona, fenilbutazona o salicilato de fenazona), derivados de ácido salicílico, sulfasalazina, tilidino; ácido acetilsalicílico, etilmorfina, alclofenaco, alfaprodina, aminofenazona, anileridina, azapropazona, benfotiamina, benorilato, bencidamina, cetobemidona, carbamato de clorofenesina, clorotenoxazina, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, etoheptacina, fentanilo, feniramidol, fursultiamina, maleato de flupirtina, glafenina, hidromorfona, lactilfenetidina, levorfanol, ácido mefenámico, meptazonol, metadona, mofebutazona, nalbufina, sal de Na de metanosulfonato de noramidopirinio, nefopam, normetadona, oxicodona, paracetamol, pentazocina, petidina, fenacetina, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piperilona, piritramida, procaína, propifenazona, salicilamida, tebacona, yoduro de tiemonio, o tramadona.

Las formulaciones de la invención pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes ingredientes: co-solventes, agentes quelantes, tampones, antioxidantes, conservantes, microbicidas, emolientes, humectantes, lubricantes y agentes espesantes. Las cantidades preferentes de componentes opcionales se describen en la Tabla 7.

Las formulaciones de la invención pueden incluir un tampón para ajustar el pH de la solución acuosa a un intervalo de pH 3,5 a pH 9, pH 4 a pH 7,5, o pH 4 a pH 6,5. Los ejemplos de tampones incluyen, pero no se limitan a, tampones acetato, tampones lactato, tampones fosfato, y tampones propionato.

Las formulaciones de la invención por lo general se formulan en medio acuoso. Las formulaciones se pueden formular con o sin co-solventes, tales como alcoholes inferiores.

Un agente "microbicida" o "antimicrobiano" normalmente se añade para reducir el recuento bacteriano en formulaciones farmacéuticas. Algunos ejemplos de microbicidas son alcoholes de cadena corta, incluyendo alcohol etílico e isopropílico, clorbutanol, alcohol bencílico, alcohol clorobencílico, alcohol diclorobencílico, hexaclorofeno; compuestos fenólicos, tales como cresol, 4-cloro-m-cresol, p-cloro-m-xilenol, diclorofeno, hexaclorofeno, povidona yodada; parabenos, especialmente alquil-parabenos, tales como metil-, etil-, propil-, o butil- parabeno, bencil parabeno; ácidos, tales como ácido sórbico, ácido benzoico y sus sales; compuestos de amonio cuaternario, tales como sales de alconio, por ejemplo, un bromuro, sales de benzalconio, tales como un cloruro o un bromuro, sales de cetrimonio, por ejemplo, un bromuro, sales de fenoalquecinio, tales como bromuro de fenododecinio, cloruro de cetilpiridinio y otras sales; además, compuestos de mercurio, tales como acetato, borato, o nitrato de fenilmercurio, tiomersal, clorhexidinas o su gluconato, o cualquier compuesto antibióticamente activo de origen biológico, o cualquier mezcla adecuada de los mismos.

Los ejemplos de "antioxidantes" son hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y di-terc-butilfenol (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX, etc.), hidroquinona de butilo terciario (TBHQ), galato de propilo (PG), 1-O-hexil-2,3,5-trimetilhidroquinona (HTHQ); aminas aromáticas (difenilamina, p-alquilto-o-anisidina, derivados de etilendiamina, carbazol, tetrahidroindenoindol); fenoles y ácidos

fenólicos (guayacol, hidroquinona, vainillina, ácidos gálicos y sus ésteres, ácido protocatecuico, ácido quínico, ácido siríngico, ácido elágico, ácido salicílico, ácido nordihidroguayarático (NDGA), eugenol); tocoferoles (incluyendo tocoferoles (alfa, beta, gamma, delta) y sus derivados, tales como acilato de tocoferilo (por ejemplo, -acetato, -laurato, miristato, -palmitato, -oleato, -linoleato, etc.), o cualquier otro lipoato de tocoferilo adecuado), succinato de tocoferil-POE; trolox y los correspondientes análogos de amida y tiocarboxamida; ácido ascórbico y sus sales, isoascorbato, ácidos (2 o 3 o 6)-o-alkilascórbicos, ésteres de ascorbilo (por ejemplo, ácido 6-o-lauroil, miristoil, palmitoil-, oleoil, o linoleoil-L-ascórbico, etc.). También son útiles los compuestos preferentemente oxidados, tales como bisulfito sódico, metabisulfito sódico, tiourea; agentes quelantes, tales como EDTA, GDTA, desferral; diversos sistemas de defensa endógena, tales como transferrina, lactoferrina, ferritina, cearuloplasmina, haptoglobina, heamopexina, albúmina, glucosa, ubiquinol-10); antioxidantes enzimáticos, tales como superóxido dismutasa y complejos metálicos con una actividad similar, incluyendo catalasa, glutatión peroxidasa, y moléculas menos complejas, tales como beta- caroteno, bilirrubina, ácido úrico; flavonoides (flavonas, flavonoles, flavononas, flavanonas, chaconas, antocianinas), N-acetilcisteína, mesna, glutatión, derivados de tiostidina, triazoles; taninos, ácido cinnámico, ácidos hidroxycinnamáticos y sus ésteres (ácidos y ésteres cumáricos, ácido cafeico y sus ésteres, ácido ferúlico, ácido (iso-) clorogénico, ácido sinápico); extractos de especias (por ejemplo, de clavo, canela, salvia, romero, macis, orégano, pimienta de Jamaica, nuez moscada); ácido carnósico, carnosol, ácido carsólico; ácido rosmarínico, rosmaridifenol, ácido gentísico, ácido ferúlico; extractos de harina de avena, tales como avenantramida 1 y 2; tioéteres, ditioéteres, sulfóxidos, disulfuros de tetralquiltiuram; ácido fítico, derivados esteroideos (por ejemplo, U74006F); metabolitos de triptófano (por ejemplo, 3-hidroxiquinurena, ácido 3 -hidroxi antranílico), y organocalcogenuros.

Los "agentes espesantes" se usan para aumentar la viscosidad de las formulaciones farmacéuticas y se pueden seleccionar entre polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables, tales como derivados de celulosa parcialmente eterificados, que comprenden carboximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil-, hidroxipropilmetil- o metil-celulosa; polímeros hidrófilos totalmente sintéticos que comprenden poliacrilatos, polimetacrilatos, poli(hidroxietil)-, poli(hidroxipropil)-, poli(hidroxipropilmetil)metacrilato, poli(acrilonitrilo), metalisulfonato, polietilenos, polioxi-etilenos, polietilenglicoles, polietilenglicol - lactida, diacrilato de polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, poli(propilmetacrilamida), poli(fumarato de propileno-co-etilenglicol), poloxámeros, poliaspartamida, (hidrazina reticulada), ácido hialurónico, silicona; gomas naturales que comprende alginatos, carragenano, goma guar, gelatina, tragacanto, pectina (amidada), xantano, quitosano colágeno, agarosa; mezclas y derivados adicionales o copolímeros de los mismos y/u otros polímeros farmacéutica, o al menos biológicamente, aceptables.

Las formulaciones de la presente invención también pueden comprender un medio líquido polar. Las formulaciones de la invención se pueden administrar en un medio acuoso. Las formulaciones de la presente invención se pueden presentar en forma de una solución, suspensión, emulsión, crema, loción, pomada, gel, pulverización, solución formadora de película o laca.

En algunas realizaciones, la invención se refiere al uso de una formulación vesicular como se ha descrito anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis, por ejemplo, dolor de tejido profundo por ejemplo de osteoartritis u otro dolor articular o muscular. En algunas realizaciones, la invención se refiere a una formulación vesicular o composición farmacéutica que comprende al menos un fosfolípido y un tensioactivo no iónico para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis en la que la formulación o composición farmacéutica se formula para administración tópica.

La Tabla 7 enumera excipientes preferentes para la formulación.

Tabla 7

Excipientes preferentes para uso en las formulaciones de la invención

Antioxidante	Molar (M)	Rel. p.p.	Actividad designada		Molar (M)	Molar
			Antibiótico	Tampón		
Primario						
Hidroxianisól butilado : BHA		0,1-8	Acetato	Acetato	30-150 mM	30-150 mM
Hidroxitolueno butilado : BHT		0,1-4	Alcohol bencílico	Fosfato	0,1-3	10-50 mM
Timol		0,1-1	Butilparabeno	Trietanolamina HCl	0,1-3	30-150 mM
Metabissulfito (PM = 190,1)	1-5 mM		Etilparabeno		0,1-3	
Bisulfito	1-5 mM		Imidurea (PM = 388,30)		0,1-1	
Thiourea (PM = 76,12)	1-10 mM		Dinitoxano (PM = 174,2)		0,03-0,1	
Monotioglicerol (PM = 108,16)	1-20 mM		Metilparabeno		0,1-5	
Galato de propilo (PM = 212,2)		0,02-0,2	Fenoxietanol		0,1-5	
Ascorbato (PM = 175,31 g/mol)	1-10 mM	0,01-1	Cloruro de benzalconio		0,01-0,2	
Palmitil-ascorbato		0,5-5	Cloruro de bencetonio		0,01-0,1	
Tocoferol-PEG			Fenol		0,05-2	
Secundario (quelante)						
EDTA (PM = 292)	1-10 mM		Alcohol fenilético		0,1-1	
EGTA (PM = 360,36)	1-10 mM		Timerosal		0,005-0,1	
Desferal (PM = 656,79)	0,1-5 mM					

*Como porcentaje de cantidad de Lípido total

EGTA = Ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético
EDTA = Ácido etilendioxo-diétilen-dinitrilo-tetraacético

4.4. Formulaciones vesiculares

Aunque sin limitarse a un mecanismo de acción o teoría alguna, las formulaciones de la invención pueden formar vesículas o ESA caracterizados por su adaptabilidad, deformabilidad o penetrabilidad.

La expresión "adaptabilidad" de la vesícula o el agregado que gobierna la "curvatura superficial tolerable" se define como la capacidad de una vesícula o agregado dado para cambiar fácilmente sus propiedades, tales como forma, proporción de elongación, y proporción de superficie con respecto a volumen. Las vesículas de la presente invención se pueden caracterizar por su capacidad para ajustar la forma y las propiedades de los agregados al estrés anisotrópico causado por el cruce de poros. La adaptabilidad suficiente implica que una vesícula o un agregado pueden soportar diferentes fuerzas o tensiones unidireccionales, como uno causado por la presión, sin fragmentación amplia, que define un agregado "estable". Si un agregado pasa a través de una barrera que cumple esta condición, los términos "adaptabilidad" y (forma) "deformabilidad" además de "permeabilidad" son esencialmente equivalentes. Una "barrera" en el contexto de la presente invención es (como en, por ejemplo, los documentos EP 0 475 160 y WO 98/17255) un cuerpo que se extiende a través de poros estrechos, tales poros estrechos que tienen un radio que es al menos un 25 % más pequeño que el radio de los ESAs (considerados como esféricos) antes de que dichos ESAs penetren a través de tales poros.

El término "estrecho" usado en relación con un poro implica que el radio del poro es significativamente, por lo general al menos un 25 %, más pequeño que el radio de la entidad sometida a ensayo con respecto a su capacidad para cruzar el poro. La diferencia necesaria por lo general debería ser mayor para los poros más estrechos. El uso de un límite de un 25 % es por lo tanto bastante adecuado para > 150 nm de diámetro, mientras que el requisito de diferencia > 100 % es más apropiado para los sistemas más pequeños, por ejemplo, por ejemplo, con < 50 nm de diámetro. Para diámetros de aproximadamente 20 nm, a menudo se requiere una diferencia de diámetro del agregado de al menos un 200 %.

El término "semipermeable" usado en relación con una barrera implica que una solución puede atravesar aberturas de transbarrera mientras que una suspensión de agregados no adaptables (lo suficientemente grande para la definición anterior de poros "estrechos" a aplicar) no puede. Las vesículas lipídicas convencionales (liposomas) formadas a partir de cualquier fosfatidilcolina común en la fase lamelar del gel o de cualquier mezcla biológica de fosfatidilcolina/colesterol a 1/1 en moles/moles o también pequeñas gotas de aceite comparablemente grandes, todas con el diámetro relativo especificado, son tres ejemplos de tales agregados no adaptables.

El término "estable" se refiere a que los agregados sometidos a ensayo no cambian su diámetro de forma espontánea o bajo el estrés mecánico relacionado con el transporte (por ejemplo, durante el paso a través de una barrera semipermeable) de manera inaceptable, lo que con mayor frecuencia significa solamente un grado farmacéuticamente aceptable. Un cambio de un 20-40 % normalmente se considera aceptable; la reducción a la mitad o el duplicado del diámetro del agregado es dudoso y un cambio mayor en el diámetro es por lo general inaceptable. Como alternativa y de forma muy conveniente, el cambio en el diámetro del agregado resultante del cruce de poros bajo presión se usa para evaluar la estabilidad del sistema; a continuación se aplican los mismos criterios que para los poros "estrechos", cambiando lo que haya que cambiar. Para obtener el valor correcto para el cambio de diámetro del agregado, puede ser necesaria una corrección de los efectos de flujo/vórtice. Estos procedimientos se describen con mayor detalle en las publicaciones del solicitante en Cevc *et al.*, Biochim. Biophys. Acta 2002; 1564: 21-30.

El paso no destructivo de agregados de lípidos mixtos ultradeformables a través de poros estrechos en una barrera semipermeable es, por lo tanto, un diagnóstico de alta adaptabilidad del agregado. Si el radio de poro es dos veces menor que el radio del agregado promedio, el agregado debe cambiar su forma y la proporción de superficie con respecto al volumen de al menos un 100 % para pasar sin fragmentación a través de la barrera. Un cambio fácil y reversible en la forma del agregado implica inevitablemente una alta deformabilidad del agregado y requiere una gran adaptación de la proporción de superficie con respecto a volumen. Una relación de cambio de superficie con respecto a volumen implica en sí misma: a) alta compresibilidad de volumen, por ejemplo en el caso de gotitas compactas que contienen material distinto de, y no miscible con, el fluido de suspensión; b) alta permeabilidad de la membrana agregada, por ejemplo en el caso de vesículas que están libres de un fluido de intercambio entre el volumen de la vesícula interno y externo.

Las vesículas o los ESAs de la presente invención tienen "adaptabilidad" que se puede evaluar usando el siguiente método: 1) medir el flujo (j_a) del agregado o suspensión de ESA a través de una membrana semipermeable (por ejemplo, por vía gravimétrica) para diferentes presiones de transbarrera que dirige transporte (Δp); 2) calcular la dependencia de la penetrabilidad de barrera a la presión P para la suspensión dividiendo cada valor de flujo medido entre el valor de presión correspondiente: $P(\Delta p) = j_a(\Delta p) / \Delta p$; 3) monitorizar la relación entre el diámetro de la vesícula final e inicial $2 r_{ves}(\Delta p) / 2 r_{ves,0}$ (por ejemplo, mediante dispersión de luz dinámica), en la que $2 r_{ves}(\Delta p)$ es el diámetro de la vesícula después del paso de la barrera semipermeable dirigido por Δp y $2 r_{ves,0}$ es el diámetro inicial de la vesícula, y si es necesario hacer correcciones para los efectos del flujo; y 4) alinear ambos conjuntos de datos $P(\Delta p)$ vs. $r_{ves}(\Delta p) / r_{ves,0}$ para determinar el rango de coexistencia para alta adaptabilidad y estabilidad del agregado.

También es útil, pero no esencial, hacer parámetros de los datos experimentales de penetrabilidad dentro del marco de la aproximación de Maxwell en términos del valor de presión necesario p^* y en términos del valor máximo de penetrabilidad $P_{\text{máx}}$. Es plausible un resumen de todas las contribuciones a una energía del agregado en movimiento (energía o energías de deformación, energía térmica, el trabajo de cizallamiento, etc.) en una sola energía total. A continuación la densidad de población de equilibrio de los niveles energéticos del agregado se puede tomar para que a la correspondencia con la distribución de Maxwell. Todos los agregados con una energía total mayor que la energía de activación, E f E_A , terminan por último penetrando la barrera. La probabilidad de cruce de poros para los agregados de ese tipo se proporciona a continuación la siguiente fórmula en la que e representa unidades adimensionales de energía del agregado de la energía de activación E_A :

$$P(e) = 1 - \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{1}{e}}\right) + \sqrt{\frac{4}{\pi e}} \cdot \exp\left[-\frac{1}{e}\right]$$

Por lo tanto es plausible representar la penetrabilidad de la barrera de una suspensión dada como una función de la presión que dirige el transporte con la siguiente fórmula, en la que $P_{\text{máx}}$ es la penetrabilidad máxima posible de una barrera dada (para los agregados con una resistencia al transporte de cero esta penetrabilidad es idéntica a la penetrabilidad del flujo del medio de suspensión), y p^* es un parámetro ajustable y describe la sensibilidad a la presión, y por lo tanto la resistencia al transporte, del sistema sometido a ensayo (para barreras con un radio de poro fijo esta sensibilidad es una función de las propiedades del agregado únicamente; para partículas que no interactúan la sensibilidad está dominada por la adaptabilidad del agregado, lo que permite hacer una suposición: a_a proporcional a $1/p^*$

$$P(p) = p_{\text{máx}} \cdot \left\{ 1 - \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{p^*}{p}}\right) + \sqrt{\frac{4p^*}{\pi p}} \cdot \exp\left[-\frac{p^*}{p}\right] \right\}$$

Otros métodos para someter a ensayo la deformabilidad y la adaptabilidad que se pueden usar para caracterizar las composiciones de la invención se presentan, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.ºs 2004/0071767 y 2004/0105881.

4.5. Métodos de administración / tratamiento

En otra realización, la presente divulgación proporciona una formulación de acuerdo con las reivindicaciones, en la que la formulación se administra a un sujeto con necesidad de la misma. La formulación comprende opcionalmente tampones, antioxidantes, conservantes, microbicidas, agentes antimicrobianos, emolientes, co-solventes, y/o agentes espesantes.

4.6. Envases

En otra realización, la invención proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenados con la formulación de la invención, instrucciones para la administración de la formulación a un paciente o un sujeto con necesidad de la misma para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis. La formulación comprende uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos. La formulación puede comprender un lisofosfolípido. La formulación no comprende un agente farmacéuticamente activo no tensioactivo no lipídico que ha sido aprobado para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis. En diversas realizaciones, el recipiente comprende una formulación formulada en forma de una suspensión, emulsión, gel, crema, loción, pulverización, solución formadora de película o laca. La divulgación proporciona envases o kits que se pueden usar en cualquiera de los métodos que se han descrito anteriormente.

5. Ejemplos

5.1 Ejemplo 1: Formulaciones a modo de Ejemplo

Las siguientes formulaciones a modo de ejemplo para aplicación tópica se pueden preparar con el siguiente procedimiento:

1. Producción de fase orgánica, que contiene todos los excipientes lipófilos

5 La fase orgánica Se produce pesando el fosfolípido, el tensioactivo no iónico, cualquier excipiente lipófilo adicional en recipientes adecuados seguido de la mezcla de estos componentes en fase anópticamente isotrópica que aparece como una solución transparente. Durante la mezcla, la fase orgánica se calentará, pero la temperatura no debe aumentar por encima de 45 °C.

2. Producción de fase acuosa

10 La fase acuosa se prepara pisando los componentes no lipófilos y agua, que sirve como disolvente, en Recipientes adecuados y a continuación mezclando estos componentes en una solución transparente. Durante la mezcla, la temperatura se elevará a 40 °C.

3. Producción de un compuesto intermedio por combinación de ambas fases

15 La fase orgánica isotrópica y la fase acuosa transparente se combinan con agitación en un recipiente adecuado. Antes y durante la combinación la temperatura de ambas fases se debe mantener entre 35 °C y 45 °C. El compuesto intermedio resultante se homogeniza por vía mecánica a 40 °C. Antes de comenzar la homogeneización, la presión en el recipiente de producción se reduce a - 0,08 MPa. El tamaño medio deseado del vehículo generalmente se alcanza después de 10 minutos de homogenización.

20 Durante la producción del compuesto intermedio concentrado se deben controlar de forma minuciosa tres parámetros del proceso: temperatura, velocidad de circulación del homogeneizador, y tiempo de procesamiento total.

25 4. Producción del producto a granel final mezclando el compuesto intermedio concentrado con tampón de dilución.

El compuesto intermedio concentrado se diluye con el tampón de dilución a la concentración final pretendida. La mezcla se agita con cuidado en el recipiente de mezcla a 20 °C hasta homogeneidad.

30 La Tabla 8 describe las cantidades de tensioactivo y lípidos, y otros excipientes en dos formulaciones de tranferosoma, descritas en términos del porcentaje de la cantidad total de formulación.

TABLA 8: Formulaciones Preferentes

Tabla 8A: Esta tabla presenta un listado de las cantidades relativas de cada uno de los componentes de las Formulaciones Preferentes

	Lípido mg/g	Tensioactivo mg/g (1 a un 10 % en peso)	Tampón (pH 4-7,5)	Antimicrobianos (0-10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otros (0-50 mg/g)	Quelante (0-25 mg/g)
1	47,944	42,056	4	5,000		0,700	30,000	3,000
2	53,750	31,250	4	5,000		0,700	30,000	3,000
3	90,561	79,439	4	5,000		0,700	30,000	3,000
4	47,944	42,056	5	5,000		0,700	30,000	3,000
5	50,607	44,393	5	5,000		0,700	10,000	3,000
6	90,561	79,439	5	5,000		0,700	30,000	3,000
7	49,276	43,224	6,5	5,000		0,700	30,000	3,000
8	53,750	31,250	6,5	5,000		0,200	30,000	3,000
9	90,561	79,439	6,5	5,000		0,200	30,000	3,000
10	41,351	48,649	4	5,000		0,200	30,000	3,000
11	47,882	37,118	4	5,000		0,200	30,000	3,000
12	95,764	74,236	4	5,000		0,200	30,000	3,000
13	65,676	24,324	5	5,000		0,200	25,000	3,000
14	62,027	22,973	5	5,000		0,200	30,000	3,000
15	124,054	45,946	5	5,000		0,200	15,000	3,000
16	62,687	32,313	6,5	5,000		0,200	15,000	3,000
17	41,853	43,147	6,5	5,000		0,200	30,000	3,000
18	95,764	74,236	6,5	5,000		0,200	30,000	3,000
19	47,882	37,118	6,5	5,000		0,200	0,000	3,000
20	45,000	45,000	6,5	5,000		0,200	0,000	1,000
21	31,935	58,065	5	5,000		0,200	30,000	3,000
22	42,500	42,500	6,5	5,000		0,200	30,000	3,000
23	38,276	51,724	4	5,000		0,200	36,510	3,000
24	42,500	42,500	4	5,000		0,200	15,000	3,000
25	85,000	85,000	4	5,000		0,200	30,000	3,000
26	38,276	51,724	5	5,000		0,200	30,000	1,000
27	36,429	48,571	5	5,000		0,200	30,000	3,000
28	72,299	97,701	5	5,000		0,200	30,000	3,000
29	46,250	46,250	6,5	5,000		0,700	20,000	3,000
30	38,804	46,196	6,5	5,000		0,700	30,000	3,000
31	36,667	33,333	6,5	5,000		0,700	10,000	3,000

	Lípido mg/g	Tensioactivo mg/g (1 a un 10 % en peso)	Tampón (pH 4-7,5)	Antimicrobianos (0-10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otros (0-50 mg/g)	Quelante (0-25 mg/g)
32	66,667	23,333	4		5,000	0,200	0,000	3,000
33	45,833	41,667	4		5,000	0,200	30,000	3,000
34	31,957	38,043	4		5,000	0,200	0,000	3,000
35	47,143	42,857	5		5,000	0,200	30,000	1,000
36	96,905	88,095	5		5,000	0,200	30,000	3,000
37	31,957	38,043	5		5,000	0,200	0,000	3,000
38	35,455	54,545	6,5		5,000	0,700	30,000	3,000
39	84,457	100,543	6,5		5,000	0,700	30,000	3,000
40	89,048	80,952	6,5		5,000	0,700	30,000	3,000
41	41,087	48,913	4		5,000	0,700	30,000	3,000
42	45,280	39,720	4		5,000	0,700	0,000	3,000
43	107,500	62,500	4		5,000	0,700	30,000	3,000
44	77,243	67,757	4		5,000	0,700	0,000	3,000
45	45,280	39,720	5		5,000	0,700	0,000	3,000
46	90,561	79,439	5		5,000	0,700	0,000	3,000
47	47,944	42,056	5		5,000	0,700	0,000	3,000
48	50,607	44,393	5,5		5,000	0,700	30,000	1,000
49	107,500	62,500	5,5		5,000	0,700	30,000	3,000
50	47,944	42,056	5,5		5,000	0,700	30,000	3,000
51	46,364	38,636	4		5,000	0,200	30,000	3,000
52	46,364	38,636	4		5,000	0,200	0,000	3,000
53	46,098	43,902	5		5,000	0,200	15,000	3,000
54	43,537	41,463	5		5,000	0,200	30,000	3,000
55	45,000	45,000	5		5,000	0,200	0,000	3,000
56	59,492	30,508	6,5		5,000	0,200	30,000	3,000
57	39,054	45,946	6,5		5,000	0,200	0,000	3,000
58	35,854	34,146	6,5		5,000	0,200	30,000	3,000
59	50,000	40,000	6,5		5,000	0,700	30,000	3,000
60	38,571	51,429	6,5		5,000	0,700	30,000	3,000
61	41,954	50,546	6,5		5,000	0,700	30,000	3,000
62	42,632	47,368	6,5		5,000	0,700	30,000	3,000
63	46,098	43,902	6,5		5,000	0,700	30,000	3,000

	Lípido mg/g	Tensioactivo mg/g (1 a un 10 % en peso)	Tampón (pH 4-7,5)	Antimicrobianos (0-10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otros (0-50 mg/g)	Quelante (0-25 mg/g)
64	39,721	50,279	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
65	44,198	50,802	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
66	46,453	51,047	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
67	51,221	43,779	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
68	54,167	43,333	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
69	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
70	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
71	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
72	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
73	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
74	40,000	50,000	5,5	0,000	0,700	30,000	30,000	3,000
75	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
76	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
77	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
78	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
79	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
80	40,000	50,000	5,5	0,000	0,700	30,000	30,000	3,000
81	40,000	50,000	5,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
82	44,444	55,556	5,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
83	66,440	23,560	5,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
84	54,000	36,000	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
85	50,000	40,000	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
86	48,611	38,889	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
87	46,575	38,425	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
88	46,575	38,425	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
89	46,575	38,425	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
90	50,000	40,000	4,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
91	94,444	75,556	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
92	46,712	38,288	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
93	48,889	39,111	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
94	39,721	50,279	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
95	90,000	0,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000

	Lípido mg/g	Tensioactivo mg/g (1 a un 10 % en peso)	Tampón (pH 4-7,5)	Antimicrobianos (0-10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otros (0-50 mg/g)	Quelante (0-25 mg/g)
96	68,700	8,500	7,5	5,000	0,700	30,000	36,510	1,000
97	71,460	4,720	7,8	5,000	0,700	50,000	35,000	3,000
99	71,460	4,720	7,8	5,000	0,700	50,000	15,000	3,000
98	71,460	4,720	7,8	0,000	0,700	50,000	15,000	3,000
100	71,460	4,720	7,8	0,000	0,700	50,000	35,000	3,000
101	46,575	38,425	4	0,000	0,700	0,000	0,000	3,000
102	46,575	38,425	4	0,000	0,700	0,000	0,000	3,000
103	54,643	30,357	4	5,000	0,700	0,000	0,000	3,000
104	39,72	50,279	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
105	90,00		6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
106	46,57	38,425	4		0,700			3,000
107	46,75	38,425	4		0,700			3,000
108	54,64	30,357	4		0,700			3,000
109	46,364	38,836	4	5,000	0,200	30,000	25,000	3,000
110	46,364	38,636	4	5,000	0,200	0,000	20,000	3,000
111	46,098	43,902	5	5,000	0,200	15,000	30,000	3,000
112	43,537	41,463	5	5,000	0,200	30,000	0,000	3,000
113	45,000	45,000	5	5,000	0,200	0,000	30,000	3,000
114	59,492	30,508	6,5	5,000	0,200	30,000	30,000	3,000
115	39,054	45,946	6,5	5,000	0,200	0,000	0,000	3,000
116	35,854	34,146	6,5	5,000	0,200	30,000	0,000	3,000
117	50,000	40,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
118	38,571	51,429	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
119	41,954	50,546	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
120	42,632	47,368	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
121	46,098	43,902	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
122	39,721	50,279	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
123	44,198	50,802	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
124	46,453	51,047	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
125	51,221	43,779	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
126	54,167	43,333	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
127	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000

	Lípido mg/g	Tensioactivo mg/g (1 a un 10 % en peso)	Tampón (pH 4-7,5)	Antimicrobianos (0-10 mg/g)	Antioxidantes (0-10 mg/g)	Emoliente (0-50 mg/g)	Otros (0-50 mg/g)	Quelante (0-25 mg/g)
128	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
129	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000

Tabla 8B: La tabla presenta un listado de los componentes específicos de las fórmulas que se han enumerado anteriormente.

Fórmula	Lípido	Tensioactivo	Tampón	Antimicrobiano	Antioxidantes	Emoliente	Quelante	Otros
1-4	Esfingomielina, por ejemplo, cerebro	Tween 80	Lactato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
5-7	Esfingomielina, lauroilo	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
8-12	Fosfatidil colina + Fosfatidilglicerol	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	HTHQ	Glicerol	EDTA	Etanol
13-16	fosfatidil colina + fosfatidilinositol	Span 20	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	HTHQ	Glicerol	EDTA	Etanol
17-18	Fosfatidil colina + ácido fosfatídico	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
19	Fosfatidil colina + ácido fosfatídico	Brij 98 + Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico, o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
20	fosfatidil colinas + ácido fosfatídico	Span 20 + Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
21	Fosfatidil colinas	Cremophor + Span 20	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol
22	Fosfatidil colina	Cremophor + Tween 80	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol
23-28	Fosfatidil colinas	Cremophor	Lactato	Timerosal	BHA	Glicerol	EDTA	Etanol
29-30	Fosfatidil etanolamina	Tween 80	Fosfato	Timerosal	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	glicerol	EDTA	Etanol
31	Fosfatidil etanolaminas	(Brij 98 + Tween 80	Fosfato	Timerosal	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
32	Fosfatidil glicerol	Cremophor + Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
33-37	Fosfatidil glicerol	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	Glicerol	EDTA	Etanol
39-40	Fosfatidil etanolamina	Cremophor	fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	glicerol	EDTA	Etanol

Fórmula	Lípido	Tensioactivo	Tampón	Antimicrobiano	Antioxidantes	Emoliente	Quelante	Otros
41-47	Fosfatidil glicerol	Tween 80	Propionato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
48-50	Fosfatidil serina	Brij 99	Fosfato	Timerosal	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
51-58	Fosfatidil glicerol	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT	glicerol	EDTA	Etanol
59-68	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	glicerol	EDTA	Etanol
69-71	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	glicerol	EDTA	Etanol
72-73	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
74	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato		BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
75	Fosfatidil colinas	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Metanol
76	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Cloruro de benzalconio	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	glicerol	EDTA	Etanol
77	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
78	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Cloruro de benzalconio	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
79	Fosfatidil colina	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
80	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato		BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	glicerol	EDTA	Etanol
81	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
82-93	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	glicerol	EDTA	Etanol

Fórmula	Lípido	Tensioactivo	Tampón	Antimicrobiano	Antioxidantes	Emoliente	Quelante	Otros
84-88	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHA (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
89	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	glicerol	EDTA	Etanol
90-93	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
94-96	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
97,98	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
99-100	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato		BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
101-103	Fosfatidil colina	Tween 80	Acetato		BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)		EDTA	
104	Fosfatidil colina	Tweet 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
105	Fosfatidil colina		Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
106-108	Fosfatidil colina	Tween 80	Fosfato		BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)		EDTA	
109-116	Fosfatidil glicerol y lisofosfolípido	Brij 98	Acetato	Alcohol bencílico, o parabeno	BHT	glicerol	EDTA	Etanol
117-126	Fosfatidil colina y lisofosfolípido	Tween 80	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol
127-129	Fosfatidil colina y lisofosfolípido	Brij 98	Fosfato	Alcohol bencílico o parabeno	BHT (0,200) metabisulfito sódico (0,500)	Glicerol	EDTA	Etanol

Formulación 1 a modo de Ejemplo

5 La Formulación 1 comprende esfingomielina (cerebro) (47,944 mg/g) como un lípido, Tween 80 (42,056 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 2 a modo de Ejemplo

10 La Formulación 2 comprende esfingomielina (cerebro) (53,750 mg/g) como un lípido, Tween 80 (31,250 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (15,000 mg/g).

15 Formulación 3 a modo de Ejemplo

20 La Formulación 3 comprende esfingomielina (cerebro) (90,561 mg/g) como un lípido, Tween 80 (79,439 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 4 a modo de Ejemplo

25 La Formulación 4 comprende esfingomielina (cerebro) (47,944 mg/g) como un lípido, Tween 80 (42,056 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 5 a modo de Ejemplo

30 La Formulación 5 comprende esfingomielina lauroílo (50,607 mg/g) como un lípido, Brij 98 (44,393 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (10,000 mg/g).

Formulación 6 a modo de Ejemplo

40 La Formulación 6 comprende esfingomielina lauroílo (90,561 mg/g) como un lípido, Brij 98 (79,439 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 7 a modo de Ejemplo

45 La Formulación 7 comprende esfingomielina lauroílo (49,276 mg/g) como un lípido, Brij 98 (79,439 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

50 Formulación 8 a modo de Ejemplo

55 La Formulación 8 comprende fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (53,750 mg/g) como un lípido, Brij 98 (31,250 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 9 a modo de Ejemplo

60 La Formulación 9 comprende fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (90,561 mg/g) como un lípido, Brij 98 (79,439 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 10 a modo de Ejemplo

65 La Formulación 10 comprende fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (41,351 mg/g) como un lípido, Brij 98 (48,649 mg/g)

como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

5 Formulación 11 a modo de Ejemplo

La Formulación 11 comprende fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (47,882 mg/g) como un lípido, Brij 98 (37,118 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 12 a modo de Ejemplo

La Formulación 12 comprende fosfatidil colina y fosfatidil glicerol (95,764 mg/g) como un lípido, Brij 98 (74,236 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 13 a modo de Ejemplo

La Formulación 13 comprende fosfatidil colina y fosfatidilinositol (66,676 mg/g) como un lípido, Span 20 (24,324 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (25,000 mg/g).

Formulación 14 a modo de Ejemplo

La Formulación 14 comprende fosfatidil colina y fosfatidilinositol (62,027 mg/g) como un lípido, Span 20 (22,973 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 15 a modo de Ejemplo

La Formulación 15 comprende fosfatidil colina y fosfatidilinositol (124,054 mg/g) como un lípido, Span 20 (45,946 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (36,510 mg/g).

Formulación 16 a modo de Ejemplo

La Formulación 16 comprende fosfatidil colina y fosfatidilinositol (62,687 mg/g) como un lípido, Span 20 (32,313 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 17 a modo de Ejemplo

La Formulación 17 comprende fosfatidil colina y ácido fosfatídico (41,853 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43,147 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 18 a modo de Ejemplo

La Formulación 18 comprende fosfatidil colina y ácido fosfatídico (95,764 mg/g) como un lípido, Tween 80 (74,236 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g), y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 19 a modo de Ejemplo

La Formulación 19 comprende fosfatidil colina y ácido fosfatídico (47,882 mg/g) como un lípido, Brij 98 y Tween 80 (37,118 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (3,000 mg/g).

Formulación 20 a modo de Ejemplo

La Formulación 20 comprende fosfatidil colina y ácido fosfatídico (45,000 mg/g) como un lípido, Span 20 y Tween 80 (45,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (1,000 mg/g).

Formulación 21 a modo de Ejemplo

La Formulación 21 comprende fosfatidil colina (31,935 mg/g) como un lípido, cremophor y Span 20 (58,065 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (15,000 mg/g).

Formulación 22 a modo de Ejemplo

La Formulación 22 comprende fosfatidil colina (42,500 mg/g) como un lípido, cremophor y Tween 80 (42,500 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 23 a modo de Ejemplo

La Formulación 23 comprende fosfatidil colina (38,276 mg/g) como un lípido, cremophor (51,724 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (36,510 mg/g).

Formulación 24 a modo de Ejemplo

La Formulación 24 comprende fosfatidil colina (42,500 mg/g) como un lípido, cremophor (42,500 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (15,000 mg/g).

Formulación 25 a modo de Ejemplo

La Formulación 25 comprende fosfatidil colina (85,000 mg/g) como un lípido, cremophor (85,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 26 a modo de Ejemplo

La Formulación 26 comprende fosfatidil colina (38,276 mg/g) como un lípido, cremophor (51,276 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (1,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 27 a modo de Ejemplo

La Formulación 27 comprende fosfatidil colina (36,429 mg/g) como un lípido, cremophor (48,571 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 28 a modo de Ejemplo

La Formulación 28 comprende fosfatidil colina (72,299 mg/g) como un lípido, cremophor (97,701 mg/g) como un tensioactivo, tampón lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (15,000 mg/g).

Formulación 29 a modo de Ejemplo

La Formulación 29 comprende fosfatidil etanolamina (46,250 mg/g) como un lípido, Tween 80 (46,250 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (20,000 mg/g).

Formulación 30 a modo de Ejemplo

La Formulación 30 comprende fosfatidil etanolamina (38,804 mg/g) como un lípido, Tween 80 (46,196 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y

metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como un antioxidante, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 31 a modo de Ejemplo

- 5 La Formulación 31 comprende fosfatidil etanolamina (36,667 mg/g) como un lípido, Brij 98 y Tween 80 (33,333 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

- 10 Formulación 32 a modo de Ejemplo

La Formulación 32 comprende fosfatidil glicerol (23,333 mg/g) como un lípido, cremophor y Brij 98 (66,667 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

- 15 Formulación 33 a modo de Ejemplo

La Formulación 33 comprende fosfatidil glicerol (45,833 mg/g) como un lípido, Brij 98 (41,667 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

- 20 Formulación 34 a modo de Ejemplo

La Formulación 34 comprende fosfatidil glicerol (31,957 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38,043 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 35 a modo de Ejemplo

- 30 La Formulación 35 comprende fosfatidil glicerol (47,143 mg/g) como un lípido, Brij 98 (42,857 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (1,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (25,000 mg/g).

- 35 Formulación 36 a modo de Ejemplo

La Formulación 36 comprende fosfatidil glicerol (96,905 mg/g) como un lípido, Brij 98 (88,095 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (20,000 mg/g).

- 40 Formulación 37 a modo de Ejemplo

La Formulación 37 comprende fosfatidil glicerol (31,957 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38,043) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 38 a modo de Ejemplo

- 50 La Formulación 38 comprende fosfatidil etanolamina (35,455 mg/g) como un lípido, cremophor (54,545 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

- 55 Formulación 39 a modo de Ejemplo

La Formulación 39 comprende fosfatidil etanolamina (84,457 mg/g) como un lípido, cremophor (100,543 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

- 60 Formulación 40 a modo de Ejemplo

La Formulación 40 comprende fosfatidil etanolamina (89,048 mg/g) como un lípido, cremophor (80,952 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente

- 65

quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 41 a modo de Ejemplo

5 La Formulación 41 comprende fosfatidil glicerol (41,087 mg/g) como un lípido, Tween 80 (48,913 mg/g) como un tensioactivo, tampón propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (36,510 mg/g).

10 Formulación 42 a modo de Ejemplo

La Formulación 42 comprende fosfatidil glicerol (45,280 mg/g) como un lípido, Tween 80 (39,720 mg/g) como un tensioactivo, tampón propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

15 Formulación 43 a modo de Ejemplo

La Formulación 43 comprende fosfatidil glicerol (107,500 mg/g) como un lípido, Tween 80 (62,500 mg/g) como un tensioactivo, tampón propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 44 a modo de Ejemplo

25 La Formulación 44 comprende fosfatidil glicerol (77,243 mg/g) como un lípido, Tween 80 (67,757 mg/g) como un tensioactivo, tampón propionato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

30 Formulación 45 a modo de Ejemplo

La Formulación 45 comprende fosfatidil glicerol (45,280 mg/g) como un lípido, Tween 80 (39,720 mg/g) como un tensioactivo, tampón propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 46 a modo de Ejemplo

40 La Formulación 46 comprende fosfatidil glicerol (90,561 mg/g) como un lípido, Tween 80 (79,439 mg/g) como un tensioactivo, tampón propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 47 a modo de Ejemplo

45 La Formulación 47 comprende fosfatidil glicerol (47,944 mg/g) como un lípido, Tween 80 (42,056 mg/g) como un tensioactivo, tampón propionato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (10,000 mg/g).

50 Formulación 48 a modo de Ejemplo

La Formulación 48 comprende fosfatidil serina (50,607 mg/g) como un lípido, Brij 98 (44,393 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (1,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 49 a modo de Ejemplo

60 La Formulación 49 comprende fosfatidil serina (107,500 mg/g) como un lípido, Brij 98 (62,500 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

65

Formulación 50 a modo de Ejemplo

5 La Formulación 50 comprende fosfatidil serina (47,944 mg/g) como un lípido, Brij 98 (42,056 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 51 a modo de Ejemplo

10 La Formulación 51 comprende fosfatidil glicerol (46,364 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38,636 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (25,000 mg/g).

15 Formulación 52 a modo de Ejemplo

20 La Formulación 52 comprende fosfatidil glicerol (46,364 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38,636 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (20,000 mg/g).

Formulación 53 a modo de Ejemplo

25 La Formulación 53 comprende fosfatidil glicerol (46,098 mg/g) como un lípido, Brij 98 (43,902 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 54 a modo de Ejemplo

30 La Formulación 54 comprende fosfatidil glicerol (43,537 mg/g) como un lípido, Brij 98 (41,463 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 55 a modo de Ejemplo

35 La Formulación 55 comprende fosfatidil glicerol (45,000 mg/g) como un lípido, Brij 98 (45,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

40 Formulación 56 a modo de Ejemplo

45 La Formulación 56 comprende fosfatidil glicerol (59,492 mg/g) como un lípido, Brij 98 (30,508 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 57 a modo de Ejemplo

50 La Formulación 57 comprende fosfatidil glicerol (39,054 mg/g) como un lípido, Brij 98 (45,946 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 58 a modo de Ejemplo

55 La Formulación 58 comprende fosfatidil glicerol (35,854 mg/g) como un lípido, Brij 98 (34,146 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 59 a modo de Ejemplo

60 La Formulación 59 comprende fosfatidil colina (50,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (40,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

65

Formulación 60 a modo de Ejemplo

5 La Formulación 60 comprende fosfatidil colina (38,571 mg/g) como un lípido, Tween 80 (51,429 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 61 a modo de Ejemplo

10 La Formulación 61 comprende fosfatidil colina (41,954 mg/g) como fosfolípido, Tween 80 (50,546 mg/g) como tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), y etanol (30,000 mg/g).

15 Formulación 62 a modo de Ejemplo

20 La Formulación 62 comprende fosfatidil colina (42,632 mg/g) como un lípido, Tween 80 (47,368 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 63 a modo de Ejemplo

25 La Formulación 63 comprende fosfatidil colina (46,098 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43,902 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 64 a modo de Ejemplo

30 La Formulación 64 comprende fosfatidil colina (39,721 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,279 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

35 Formulación 65 a modo de Ejemplo

40 La Formulación 65 comprende fosfatidil colina (44,198 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,802 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 66 a modo de Ejemplo

45 La Formulación 66 comprende fosfatidil colina (46,453 mg/g) como un lípido, Tween 80 (51,047 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

50 Formulación 67 a modo de Ejemplo

55 La Formulación 67 comprende fosfatidil colina (51,221 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43,779 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 68 a modo de Ejemplo

60 La Formulación 68 comprende fosfatidil colina (54,167 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43,333 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 69 a modo de Ejemplo

65 La Formulación 69 comprende fosfatidil colina (66,440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como un

tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g). La formulación 69 a modo de ejemplo es una emulsión.

Formulación 70 a modo de Ejemplo

La Formulación 70 comprende fosfatidil colina (66,440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g). La formulación 70 a modo de ejemplo es una suspensión.

Formulación 71 a modo de Ejemplo

La Formulación 71 comprende fosfatidil colina (66,440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 72 a modo de Ejemplo

La Formulación 72 comprende fosfatidil colina (40,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g). La formulación 72 a modo de ejemplo es una emulsión.

Formulación 73 a modo de Ejemplo

La Formulación 73 comprende fosfatidil colina (40,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g). La formulación 73 a modo de ejemplo es una suspensión.

Formulación 74 a modo de Ejemplo

La Formulación 74 comprende fosfatidil colina (40,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5,5), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 75 a modo de Ejemplo

La Formulación 75 comprende fosfatidil colina (40,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 76 a modo de Ejemplo

La Formulación 76 comprende fosfatidil colina (40,000 mg/g) como un lípido, Brij 98 (50,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), cloruro de benzalconio (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 77 a modo de Ejemplo

La Formulación 77 comprende fosfatidil colina (40,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 78 a modo de Ejemplo

La Formulación 78 comprende fosfatidil colina (66,440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como un

tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), cloruro de benzalconio (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

5 Formulación 79 a modo de Ejemplo

La Formulación 79 comprende fosfatidil colina (66,440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 80 a modo de Ejemplo

La Formulación 80 comprende fosfatidil colina (40,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5,5), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 81 a modo de Ejemplo

La Formulación 81 comprende fosfatidil colina (40,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

25 Formulación 82 a modo de Ejemplo

La Formulación 82 comprende fosfatidil colina (44,444 mg/g) como un lípido, Tween 80 (55,556 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 83 a modo de Ejemplo

La Formulación 83 comprende fosfatidil colina (66,440 mg/g) como un lípido, Tween 80 (23,560 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 84 a modo de Ejemplo

La Formulación 84 comprende fosfatidil colina (54,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (36,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 85 a modo de Ejemplo

La Formulación 85 comprende fosfatidil colina (50,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (40,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 86 a modo de Ejemplo

La Formulación 86 comprende fosfatidil colina (48,611 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38,889 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

60 Formulación 87 a modo de Ejemplo

La Formulación 87 comprende fosfatidil colina (46,575 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g). La formulación 87 a modo de ejemplo es una emulsión.

Formulación 88 a modo de Ejemplo

La Formulación 88 comprende fosfatidil colina (46,575 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g). La formulación 88 a modo de ejemplo es una suspensión.

Formulación 89 a modo de Ejemplo

La Formulación 89 comprende fosfatidil colina (46,575 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 90 a modo de Ejemplo

La Formulación 90 comprende fosfatidil colina (50,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (40,000 mg/g) como un tensioactivo, acetato (pH 4,5) buffer, alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 91 a modo de Ejemplo

La Formulación 91 comprende fosfatidil colina (94,444 mg/g) como un lípido, Tween 80 (75,556 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 92 a modo de Ejemplo

La Formulación 92 comprende fosfatidil colina (46,712 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38,288 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 93 a modo de Ejemplo

La Formulación 93 comprende fosfatidil colina (48,889 mg/g) como un lípido, Tween 80 (39,111 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 94 a modo de Ejemplo

La Formulación 94 comprende fosfatidil colina (39,721 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,279 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,25 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 95 a modo de Ejemplo de Referencia

La Formulación 95 comprende fosfatidil colina (90,000 mg/g) como un lípido, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 96 a modo de Ejemplo

La Formulación 96 comprende fosfatidil colina (68,700 mg/g) como un lípido, Tween 80 (8,500 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 7,5), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (1,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (36,51 mg/g).

Formulación 97 a modo de Ejemplo

La Formulación 97 comprende fosfatidil colina (71,460 mg/g) como un lípido, Tween 80 (4,720 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, glicerol (50,000 mg/g), EDTA

(3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (35,000 mg/g).

Formulación 98 a modo de Ejemplo

5 La Formulación 98 comprende fosfatidil colina (71,460 mg/g) como un lípido, Tween 80 (4,720 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (35,000 mg/g).

10 Formulación 99 a modo de Ejemplo

La Formulación 99 comprende fosfatidil colina (71,460 mg/g) como un lípido, Tween 80 (4,720 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (50,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (15,000 mg/g).

15 Formulación 100 a modo de Ejemplo

La Formulación 100 comprende fosfatidil colina (71,460 mg/g) como un lípido, Tween 80 (4,720 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (50,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (35,000 mg/g).

Formulación 101 a modo de Ejemplo

25 La Formulación 101 comprende fosfatidil colina (46,575 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito sódico (0,200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante. La formulación 101 a modo de ejemplo es una emulsión.

Formulación 102 a modo de Ejemplo

30 La Formulación 102 comprende fosfatidil colina (46,575 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito sódico (0,200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3,000 mg/g). La formulación 102 a modo de ejemplo es una suspensión.

Formulación 103 a modo de Ejemplo

35 La Formulación 103 comprende fosfatidil colina (54,643 mg/g) como un lípido, Tween 80 (30,357 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 4), BHA (0,500 mg/g) y metabisulfito sódico (0,200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

40 Formulación 104 a modo de Ejemplo

La Formulación 104 comprende fosfatidil colina (39,72 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,279 mg/g) como tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,00 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g) como emoliente, EDTA (3,000 mg/g) como el agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 105 a modo de Ejemplo de Referencia

50 La Formulación 105 comprende fosfatidil colina (90,00 mg/g) como un lípido, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno como agente antimicrobiano (5,000 mg/s), BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g) como emoliente, EDTA (3,000 mg/g) como el agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 106 a modo de Ejemplo

55 La Formulación 106 comprende fosfatidil colina (46,57 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito sódico (0,200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3,000 mg/g) como el agente quelante. La formulación 106 se formula como una emulsión.

60 Formulación 107 a modo de Ejemplo

La Formulación 107 comprende fosfatidil colina (46,57 mg/g) como un lípido, Tween 80 (38,425 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) y metabisulfito sódico (0,200 mg/g) como antioxidantes, y EDTA (3,000 mg/g) como el agente quelante. La formulación 107 se formula como una suspensión.

65

Formulación 108 a modo de Ejemplo

La Formulación 108 comprende fosfatidil colina (54,64 mg/g) como un lípido, Tween 80 (30,357 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 4), BHA (0,500 mg/g) y metabisulfito sódico (0,200 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como el agente quelante.

Formulación 109 a modo de Ejemplo

La Formulación 109 comprende fosfatidil glicerol y lisofosfolípido (46,364 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38,636 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (25,000 mg/g).

Formulación 110 a modo de Ejemplo

La Formulación 110 comprende fosfatidil glicerol y lisofosfolípido (46,364 mg/g) como un lípido, Brij 98 (38,636 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 4), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (20,000 mg/g).

Formulación 111 a modo de Ejemplo

La Formulación 111 comprende fosfatidil glicerol y lisofosfolípido (46,098 mg/g) como un lípido, Brij 98 (43,902 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 112 a modo de Ejemplo

La Formulación 112 comprende fosfatidil glicerol y lisofosfolípido (43,537 mg/g) como un lípido, Brij 98 (41,463 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 113 a modo de Ejemplo

La Formulación 113 comprende fosfatidil glicerol y lisofosfolípido (45,000 mg/g) como un lípido, Brij 98 (45,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 114 a modo de Ejemplo

La Formulación 114 comprende fosfatidil glicerol y lisofosfolípido (59,492 mg/g) como un lípido, Brij 98 (30,508 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 115 a modo de Ejemplo

La Formulación 115 comprende fosfatidil glicerol y lisofosfolípido (39,054 mg/g) como un lípido, Brij 98 (45,946 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 116 a modo de Ejemplo

La Formulación 116 comprende fosfatidil glicerol y lisofosfolípido (35,854 mg/g) como un lípido, Brij 98 (34,146 mg/g) como un tensioactivo, tampón acetato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como un antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), y EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante.

Formulación 117 a modo de Ejemplo

La Formulación 117 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (50,000 mg/g) como un lípido, Tween 80 (40,000 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 118 a modo de Ejemplo

La Formulación 118 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (38,571 mg/g) como un lípido, Tween 80 (51,429 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 119 a modo de Ejemplo

La Formulación 119 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (41,954 mg/g) como fosfolípido, Tween 80 (50,546 mg/g) como tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 120 a modo de Ejemplo

La Formulación 120 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (42,632 mg/g) como un lípido, Tween 80 (47,368 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 121 a modo de Ejemplo

La Formulación 121 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (46,098 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43,902 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 122 a modo de Ejemplo

La Formulación 122 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (39,721 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,279 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 123 a modo de Ejemplo

La Formulación 123 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (44,198 mg/g) como un lípido, Tween 80 (50,802 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 124 a modo de Ejemplo

La Formulación 124 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (46,453 mg/g) como un lípido, Tween 80 (51,047 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 125 a modo de Ejemplo

La Formulación 125 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (51,221 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43,779 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 126 a modo de Ejemplo

La Formulación 126 comprende fosfatidil colina (54,167 mg/g) como un lípido, Tween 80 (43,333 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

Formulación 127 a modo de Ejemplo

La Formulación 127 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (66,440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente

antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g). La formulación 69 a modo de ejemplo es una emulsión.

5 Formulación 128 a modo de Ejemplo

10 La Formulación 128 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (66,440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g). La formulación a modo de ejemplo 70 es una suspensión.

Formulación 129 a modo de Ejemplo

15 La Formulación 129 comprende fosfatidil colina y lisofosfolípido (66,440 mg/g) como un lípido, Brij 98 (23,560 mg/g) como un tensioactivo, tampón fosfato (pH 6,5), alcohol bencílico o parabeno (5,000 mg/g) como un agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) y metabisulfito sódico (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como un agente quelante, y etanol (30,000 mg/g).

20 Se entenderá que las cantidades exactas de los componentes de la fórmula se pueden ajustar ligeramente sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, en cada una de las formulaciones mencionadas anteriormente, la cantidad de agente antimicrobiano puede ser cualquiera de aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 15 mg/g, o de aproximadamente 5 mg/g a aproximadamente 12 mg/g, o 5,25 mg/g, 6, mg/g, 7 mg/g, 8 mg/g, 9 mg/g, 10 mg/g, o 10,25 mg/g. Además, el agente antimicrobiano puede ser una combinación de ingredientes, por ejemplo alcohol bencílico y parabenos (por ejemplo, etilo y/o propilo).

25

Las Formulaciones 1 a 129 a modo de Ejemplo también pueden incluir opcionalmente agentes espesantes tales como pectina, goma de xantano, gel de HPMC, metilcelulosa o carbopol.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación vesicular para uso en el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis que comprende uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos y que está libre de cualquier agente farmacéuticamente activo no tensioactivo, no lipídico, en el que la formulación se aplica por vía tópica.
2. Una formulación vesicular de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de dolor, incluyendo dolor de tejido profundo.
- 10 3. Una formulación vesicular tal como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la proporción molar de fosfolípido con respecto a tensioactivo está en el intervalo de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 30:1, preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1, y más preferentemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1.
- 15 4. Una formulación vesicular tal como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la formulación contiene un 2,0-10,0 % en peso de fosfolípido.
- 20 5. Una formulación vesicular tal como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que dicho uno o más fosfolípidos incluyen fosfatidilcolina.
- 25 6. Una formulación vesicular tal como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la formulación contiene un 0,2-5,0 % en peso de tensioactivo.
7. Una formulación vesicular tal como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que la formulación comprende uno o más tensioactivos no iónicos seleccionados entre sorbitanos de poloxietileno, estearatos de polihidroxietileno y éteres laurílicos de polihidroxietileno.
- 30 8. Una formulación vesicular tal como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en la que dicho uno o más tensioactivos comprenden polisorbato 80.
- 35 9. Una formulación vesicular para uso en el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis que consta esencialmente de uno o más fosfolípidos y uno o más tensioactivos no iónicos en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la formulación se aplica por vía tópica.
- 40 10. Una formulación vesicular de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la proporción molar de fosfolípido con respecto a tensioactivo está en el intervalo de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 30:1, preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1, y más preferentemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1.
- 45 11. Una formulación vesicular de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que dicho uno o más fosfolípidos incluyen fosfatidilcolina.
12. Una formulación vesicular de acuerdo con la reivindicación 10, la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en la que la formulación comprende uno o más tensioactivos no iónicos seleccionados entre sorbitanos de poloxietileno, estearatos de polihidroxietileno y éteres laurílicos de polihidroxietileno.
- 50 13. Una formulación vesicular tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en la que dicha formulación incluye adicionalmente uno o más tampones, agentes quelantes, humectantes, lubricantes, antioxidantes, conservantes, microbicidas, agentes antimicrobianos, emolientes, co-solventes o agentes espesantes.