

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 914 899**

51 Int. Cl.:

A61L 15/48	(2006.01) A61K 47/10	(2007.01)
A61K 9/10	(2006.01) A61K 47/12	(2006.01)
A61K 9/66	(2006.01) A61K 31/197	(2006.01)
A61K 38/05	(2006.01) A61K 33/26	(2006.01)
A61K 38/28	(2006.01) A61K 33/30	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01) A61K 31/375	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01) A61K 31/51	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01) A61K 31/565	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)	
A61K 9/70	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2016** **E 21172965 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2022** **EP 3928763**

54 Título: **Sistemas de suministro transmucosa y transdérmico**

30 Prioridad:

02.03.2015 US 201562127220 P
30.07.2015 US 201562199007 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2022

73 Titular/es:

MEDLAB CLINICAL U.S., INC. (100.0%)
Suite 150, 30021 Tomas Road
Rancho Santa Margarita, California 92688, US

72 Inventor/es:

HALL, SEAN, MICHAEL;
VITETTA, LUIS;
ZHOU, YUSI;
RUTOLO, DAVID, A., JR. y
COULSON, SAMANTHA, MAREE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 914 899 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

Sistemas de suministro transmucosa y transdérmico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere en general a sistemas de suministro transmucosa (típicamente oral y/o nasal) y transdérmico y a métodos para fabricar dichos sistemas de suministro.

Antecedentes

10 Las formulaciones orales para la administración de vitaminas, minerales e ingredientes farmacéuticos activos incluyen comprimidos, cápsulas (de cubierta dura y blanda), pastillas, polvos, emulsiones y líquidos. Con el fin de beneficiarse de dichas formulaciones y asegurar la absorción óptima de las vitaminas, minerales o ingredientes farmacéuticos activos, el sujeto debe tener un sistema gastrointestinal que funcione bien, que asegure la absorción adecuada a través del tracto gastrointestinal. No todos los sujetos tienen un sistema gastrointestinal que funcione bien y, por lo tanto, no pueden usar dichas formulaciones orales. Por lo tanto, es beneficioso producir formulaciones que puedan ser absorbidas por vía transdérmica o por la mucosa oral y/o nasal, por ejemplo, a través de la mucosa oral-bucal altamente vascularizada, de modo que se proporcione a las vitaminas, minerales o ingredientes farmacéuticos activos acceso directo al sistema circulatorio sistémico del cuerpo a través de capilares evitando así el tracto gastrointestinal.

20 Muchos ingredientes farmacéuticos activos, por ejemplo la insulina, se administran típicamente mediante agujas y jeringas, y similares, tales como bolígrafos, inyectores de chorro y bombas. Muchas personas encuentran que estos dispositivos de administración son desalentadores, incómodos y, en general, inconvenientes. Por lo tanto, es beneficioso producir formulaciones que puedan ser absorbidas a través de la mucosa oral y/o nasal, por ejemplo, a través de la mucosa bucal/sublingual altamente vascularizada, de modo que se proporcione a la insulina acceso directo al sistema circulatorio sistémico del cuerpo a través de los capilares evitando así la necesidad de romper la piel.

Los autores de la presente invención han descubierto que los sistemas de suministro transdérmico y transmucosa (oral y/o nasal) que comprenden al menos un tensioactivo no iónico; al menos un poliol; y al menos un agente activo se pueden administrar con éxito evitando el tracto gastrointestinal y evitando la necesidad de romper la piel.

25 El documento WO 2014/036954 describe una composición farmacéutica para suministrar un agente activo a través de administración transmucosa, en forma de gotas, pulverizadores, aerosoles o cualquier otra forma farmacéutica. Además del agente activo, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo no iónico, un agente mejorador de la viscosidad, un agente adhesivo y un disolvente alcohólico a pH 4-6.

30 El documento JPH 06247848 describe una composición de nitroglicerina que contiene nitroglicerina, un tensioactivo y agua e indica que la composición se puede administrar a la membrana mucosa en forma de pulverización.

Resumen de la descripción

Un primer aspecto de la invención proporciona un sistema de suministro transmucosa y/o transdérmico como se define en las reivindicaciones, que comprende al menos un tensioactivo no iónico; al menos un poliol; y al menos un agente activo. El suministro transmucosa puede ser a través de la mucosa oral y/o la mucosa nasal.

35 El sistema de suministro comprende además al menos un aceite. El al menos un aceite puede ser oleato de etilo, linoleato de etilo, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico o ácido láurico, o una combinación de los mismos. En realizaciones particulares, el al menos un aceite es un aceite natural o deriva de un aceite natural. Típicamente, el aceite natural es aceite de coco, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de limón o aceite de girasol, o una combinación de los mismos.

40 Típicamente, el al menos un tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en un aceite de ricino polietoxilado, monolaurato de sorbitán polioxietilenado, monooleato de sorbitán polioxietilenado y succinato de tocoferilo y polietilenglicol. En una realización, el al menos un tensioactivo no iónico es un aceite de ricino polietoxilado. El al menos un tensioactivo no iónico se puede obtener haciendo reaccionar aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado con óxido de etileno. En una realización, el al menos un tensioactivo no iónico es un aceite de ricino polietoxilado. En otra realización, el al menos un tensioactivo no iónico comprende ricinoleato de glicerol y polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, polietilenglicoles libres y glicerol etoxilado. En otra realización, el al menos un tensioactivo no iónico comprende hidroxistearato de glicerol y polietilenglicol, ésteres de poliglicol y glicerol de ácido graso, polietilenglicoles y etoxilato de glicerol.

50 Típicamente, el al menos un poliol se selecciona del grupo que consiste en glicerol y propilenglicol. En una realización, el al menos un poliol es glicerol. En otra realización, el al menos un poliol es propilenglicol.

Típicamente, el agente activo es un ingrediente farmacéuticamente activo. En realizaciones de ejemplo, el al menos un agente activo se selecciona del grupo que consiste en una vitamina, un mineral, una hormona, un aminoácido, un péptido, un ácido graso, un antioxidante, un extracto vegetal, un producto nutracéutico, una estatina, una agente inmunosupresor, un antibiótico, un sedante, un esteroide, un inhibidor de la bomba de protones (PPI), un inhibidor

selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y combinaciones de los mismos.

5 En realizaciones particulares, el agente activo es una estatina. El tinte puede ser soluble en grasa o en agua. En una realización, la estatina liposoluble es atorvastatina. En una realización de ejemplo, la atorvastatina es atorvastatina cálcica. En algunas realizaciones, la estatina liposoluble se proporciona en aceite o una mezcla de aceite. En determinadas realizaciones, la al menos una estatina liposoluble se proporciona en etanol o una solución de etanol y aceite. En realizaciones particulares, la estatina es una estatina soluble en agua. En una realización, la estatina soluble en agua es rosuvastatina. En una realización de ejemplo, la atorvastatina es rosuvastatina cálcica.

10 En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es una vitamina. Típicamente, la vitamina se selecciona del grupo que consiste en vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E y vitamina K. En realizaciones particulares, la vitamina se selecciona del grupo que consiste en vitamina B1, vitamina B2, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B7, vitamina B9 y vitamina B12. En una realización, la vitamina es vitamina B12. La vitamina B12 puede ser metilcobalamina y/o cianocobalamina. En otra forma de realización, la vitamina es B6. La vitamina B6 puede ser hidrocloreuro de piridoxina. En realizaciones particulares, la vitamina es D2 o vitamina D3. En una realización, la
15 vitamina D3 es colecalciferol. En realizaciones particulares, la vitamina es vitamina E. En una realización, la vitamina E es d-alfa-tocoferol. En realizaciones particulares, la vitamina es vitamina K2. En una realización, la vitamina K2 es menaquinona-4 o menaquinona-7. En una realización, la vitamina es una combinación de vitamina D3 y vitamina K2.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es un antioxidante. El antioxidante puede ser la coenzima Q10.

20 En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es un extracto de planta. El extracto de planta puede ser un extracto natural o una versión sintética del mismo. El extracto de planta puede ser resveratrol, cannabis o aceite de cáñamo.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es un mineral. Típicamente, el mineral se selecciona del grupo que consiste en zinc, calcio, cromo, cobre, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, potasio. En una realización, el mineral es zinc.

25 En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es una hormona. La hormona se puede seleccionar del grupo que consiste en melatonina, insulina, testosterona, progesterona y estrógeno. La testosterona puede ser propionato de testosterona. En una realización de ejemplo, la hormona puede ser insulina. En otra realización de ejemplo, la hormona puede ser progestágeno. En otra realización de ejemplo más, la hormona puede ser beta-estradiol.

30 El sistema de suministro comprende además agua. Típicamente, la relación de agua al al menos un agente activo, al menos un tensioactivo no iónico y al menos un poliol es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 2:1 en peso.

En otra realización, el sistema de suministro comprende además un disolvente no acuoso o una mezcla de un disolvente no acuoso y agua. En determinadas realizaciones, el sistema de suministro comprende etanol y/o agua.

En otra realización, el sistema de suministro comprende además al menos un sabor. El al menos un sabor puede ser un aceite natural. El aceite natural es típicamente aceite de menta o aceite de naranja.

35 En otra realización, el sistema de suministro comprende además al menos un acidulante. El al menos un acidulante puede ser ácido cítrico.

En otra realización, el sistema de suministro comprende además al menos un conservante. El al menos un conservante puede ser sorbato de potasio o fenoxietanol.

40 En otra realización, el sistema de suministro comprende además al menos un edulcorante. El al menos un edulcorante puede ser un edulcorante natural. En una realización, el edulcorante natural es estevia.

El al menos un tensioactivo no iónico tiene un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de 12 a 16.

La viscosidad del sistema de suministro es de 0.005 Pa.s (5 cP) a 0.035 Pa.s (35 cP). En una realización, la viscosidad del sistema de suministro es de aproximadamente 0.010 Pa.s (10 cP) a aproximadamente 0.020 Pa.s (20 cP).

45 El tamaño medio de partículas en el sistema de suministro el tamaño medio de partículas es de 5 nm a 200 nm. En una realización, el tamaño medio de partículas es de 5 nm a aproximadamente 100 nm.

En una realización, la relación del al menos un agente activo al al menos un tensioactivo no iónico puede ser de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:15 en peso. En una realización, la relación del al menos un tensioactivo no iónico al al menos un poliol es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.5:1 en peso.

50 También se proporcionan sistemas de suministro transmucosa oral y/o nasal y sistemas de suministro transdérmico como se define en las reivindicaciones, que comprenden: al menos un tensioactivo no iónico; al menos un poliol; y al menos un agente activo, en donde el al menos un tensioactivo no iónico tiene un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de 12 a 16; el sistema de suministro tiene una viscosidad de 0.005 Pa.s (5 cP) a 0.035 Pa.s (35 cP); el sistema

de suministro tiene un tamaño de partículas medio de ≤ 200 nm; la relación del al menos un agente activo al al menos un tensioactivo no iónico es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:15 en peso; y la relación del al menos un tensioactivo no iónico al al menos un poliol es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.5:1 en peso. En una realización particular, la viscosidad del sistema de suministro es de aproximadamente 0.010 Pa.s (10 cP) a aproximadamente 0.020 Pa.s (20 cP).

Un segundo aspecto de la invención proporciona el sistema de suministro transmucosa y/o transdérmico como se define en el presente documento, para usar en un método para prevenir y/o reducir el colesterol en sangre en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del sistema de suministro al sujeto, en donde el agente activo en el sistema de suministro es una estatina.

Un tercer aspecto de la invención proporciona el sistema de suministro transmucosa y/o transdérmico como se define en el presente documento, para usar en un método para tratar la dislipidemia en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del sistema de suministro al sujeto, en donde el agente activo en el sistema de suministro es una estatina.

También se proporciona en el presente documento el sistema de suministro transmucosa y/o transdérmico como se define en el presente documento, para usar en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad cardiovascular en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del sistema de suministro al sujeto, en donde el agente activo en el sistema de suministro es una estatina.

También se proporciona en el presente documento el sistema de suministro transmucosa y/o transdérmico como se define en el presente documento, para usar en un método para tratar la diabetes, para regular los niveles de glucosa en sangre y/o para prevenir o tratar la hiperglucemia en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del sistema de suministro al sujeto, en donde el agente activo en el sistema de suministro es insulina.

Descripción detallada

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que los entendidos comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la descripción. Aunque se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente descripción, se describen métodos y materiales típicos.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" o "comprender" implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa expuesta, o grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de ningún otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

Los artículos "un" y "una" se usan en el presente documento para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

En el contexto de esta memoria descriptiva, se entiende que el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de números que una persona experta en la técnica consideraría equivalente al valor mencionado en el contexto de lograr la misma función o resultado.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier mamífero, incluyendo, pero no limitado a ganado y otros animales de granja (tales como ganado bovino, cabras, ovejas, caballos, cerdos y pollos), animales de espectáculos (tales como caballos de carreras), animales de compañía (tales como perros y gatos), animales de ensayo de laboratorio y seres humanos. Típicamente, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento", "tratar", "reducir", "reducir", "previene", "prevenir" y "prevención" y similares se refieren a todas y cada una de las aplicaciones que remedian o de otra manera dificultan, retrasan o revierten la progresión de una infección o enfermedad o al menos un síntoma de una infección o enfermedad, incluyendo la reducción de la gravedad de una infección o enfermedad. Por lo tanto, los términos "trata", "tratar", "tratamiento" no implican necesariamente que un sujeto sea tratado hasta la eliminación completa de la infección o la recuperación de una enfermedad. De manera similar, los términos "previene", "prevenir", "prevención" y similares se refieren a todas y cada una de las aplicaciones que previenen el establecimiento de una infección o enfermedad o de otro modo retrasan la aparición de una infección o enfermedad.

El término "opcionalmente" se usa en el presente documento para significar que la característica descrita posteriormente puede estar presente o no o que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir o no. Por lo tanto, se entenderá que la memoria descriptiva incluye y abarca realizaciones en las que la característica está presente y realizaciones en las que la característica no está presente, y realizaciones en las que ocurre el suceso o circunstancia, así como realizaciones en las que no ocurre.

Como se usa en el presente documento, los términos "cantidad eficaz" y "dosis eficaz" incluyen dentro de su significado una cantidad o dosis no tóxica pero suficiente de una estatina soluble en grasa para proporcionar el efecto deseado.

La cantidad exacta o la dosis requerida variará de un sujeto a otro dependiendo de factores tales como la especie que se está tratando, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección que se está tratando, la estatina particular que se administra y el modo de administración etc. Por lo tanto, no se puede especificar una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" exacta. Sin embargo, para cualquier caso dado, una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica usando sólo experimentación rutinaria.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sistema de suministro" se refiere a una composición que comprende una formulación de acuerdo con la invención que está particularmente adaptada para la administración de agentes activos por vía transdérmica o por la mucosa oral y/o nasal. El tamaño de partículas del sistema de suministro es de 5 a 200 nm.

Como se usa en el presente documento, el término "oral" se refiere a un sistema de suministro que se puede administrar por vía oral. El término "oral" incluye ingestión y administración transmucosa oral, por ejemplo, administración bucal y/o sublingual.

Como se usa aquí, el término "transdérmico" se refiere a un sistema de suministro que se puede administrar a la piel, en donde el agente activo se suministra a través de la piel para la distribución sistémica.

Como se usa en el presente documento, el término "extracto" se refiere a una preparación activa derivada de una o más plantas o una versión sintética de la misma. En el contexto de la memoria descriptiva por "activo" se entiende que el extracto es capaz de producir un beneficio terapéutico deseado. Un extracto se obtiene por un procedimiento de "extracción" que será entendido por los expertos en la técnica como, en términos generales, que comprende tratar el material vegetal con un disolvente, un líquido o un fluido supercrítico para disolver el preparado activo y separarlo del material vegetal residual no deseado. Un extracto puede estar en forma líquida (por ejemplo, como una decocción, solución, infusión o tintura) o en forma sólida (por ejemplo, como un polvo o gránulos). Un extracto puede comprender un solo agente activo o una combinación de agentes activos.

Como se usa en el presente documento, el término "aceite" se refiere a una sustancia química no polar que es hidrófoba y lipófila. Los expertos en la técnica apreciarán que un aceite puede ser un aceite natural de origen animal, vegetal o petroquímico; se pueden obtener o extraer de un aceite natural por un procedimiento físico o químico; o puede ser un aceite sintético. Aceites tales como ácidos grasos o ésteres de ácidos grasos se pueden obtener o extraer de un aceite natural o preparado sintéticamente. Por ejemplo, el ácido caprílico es un ácido graso que se encuentra naturalmente en la grasa de la leche, aceite de coco y aceite de palmiste y también se puede producir sintéticamente.

En el contexto de esta memoria descriptiva, el término "planta" se refiere a cualquier organismo vivo que crece en la tierra, incluyendo, pero no limitado a árboles, arbustos, flores, matorrales, hierbas, pastos, helechos y musgos y cualquier material vegetal derivado de los mismos (por ejemplo, frutos, piel de frutos, hojas, semillas, cortezas, raíces, tallos y similares).

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición específicamente adaptada para la administración de agentes nutricional y farmacéuticamente beneficiosos por vía transdérmica o por la mucosa oral y/o nasal. Las realizaciones de la presente invención proporcionan un sistema de suministro transmucosa oral y/o nasal o un sistema de suministro transdérmico que comprende al menos un tensioactivo no iónico; al menos un poliol; al menos un agente activo y al menos un aceite. La presente invención proporciona beneficiosamente la administración de un agente activo por la vía transmucosa oral y/o nasal o transdérmica, evitando así el tracto gastrointestinal y evitando la necesidad de romper la piel, como con, por ejemplo, una inyección, y asegurando una rápida absorción por el torrente sanguíneo. Aunque es ventajoso para la administración de agentes activos a cualquier individuo, los sistemas de suministro de la invención encontrarán un uso particular en sujetos con un sistema gastrointestinal deteriorado o que no funciona, que no pueden absorber eficazmente agentes activos a través del tubo gastrointestinal. Los sistemas de suministro también benefician a aquellos sujetos que no pueden tragar formas farmacéuticas orales. Los sistemas de suministro también benefician a quienes no pueden tolerar las inyecciones o las encuentran desalentadoras, incómodas y en general inconvenientes.

Los sistemas de suministro transmucosa de acuerdo con la invención pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración de agentes activos a través de la mucosa oral y/o nasal, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, pulverizaciones, bombas, geles, incluyendo geles poliméricos mucoadhesivos, espumas y comprimidos de disolución rápida. El experto en la técnica apreciará que los sistemas de suministro transmucosa no están tan limitados y que se puede emplear cualesquiera formulaciones transmucosa.

Los sistemas de suministro transdérmico de acuerdo con la invención pueden estar en una forma adecuada para la administración de agentes activos por vía transdérmica, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, pulverizaciones, lociones, geles, cremas, parches e implantes. Los sistemas de suministro transdérmico pueden emplear potenciadores químicos que ayuden a la penetración dérmica y/o usar ultrasonidos o iontoforesis para la administración mejorada de moléculas de fármaco que no experimentan fácilmente difusión pasiva. También se pueden usar microagujas y formas de suministro transdérmico de tipo electroporación con los sistemas de suministro de acuerdo con la invención. El experto en la técnica apreciará que los sistemas de suministro transdérmico no están así limitados y que se puede emplear cualquier formulación transdérmica.

En realizaciones particulares, la formulación del sistema de suministro es tal que proporciona una pulverización de niebla fina micelizada que comprende el agente activo, siendo la pulverización adecuada para administración por vía oral, para administración bucal u otra mucosa oral, vía intranasal para administración a través de la mucosa nasal o vía transdérmica a través de la piel. Sin pretender estar limitados por la teoría, la niebla fina asegura la máxima cobertura de la superficie y, por lo tanto el suministro óptimo del o de los agentes activos a través de la mucosa oral y/o nasal. En algunas realizaciones, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) del tensioactivo no iónico, la relación particular del al menos un agente activo al al menos un tensioactivo no iónico y la relación del al menos un tensioactivo no iónico al al menos un poliol, ayudan a proporcionar un sistema de suministro con las características necesarias tales como tamaño de partículas pequeño y viscosidad, para producir una formulación adaptada para el suministro transmucosa oral y/o nasal.

Mientras que una pulverización de niebla fina para administración oral a través de la mucosa bucal, administración intranasal a través de la mucosa nasal o administración transdérmica a través de la piel es una forma particularmente ventajosa del sistema de suministro, los expertos en la técnica apreciarán que el sistema de suministro se puede suministrar en una forma distinta a una pulverización. Las pulverizaciones y otras formas de sistemas de suministro de la invención se pueden administrar usando cualquier medio de administración convencional adecuado. Por ejemplo, un sistema de suministro de pulverización de la invención se puede administrar mediante la acción de una bomba o recipiente de administración presurizado tal como un pulverizador de aerosol. En realizaciones particulares, los medios de administración pueden proporcionar dosis medidas de la composición. En algunas realizaciones, los sistemas de suministro se absorben sobre vehículos sólidos, tales como, pero sin limitarse a ellos, polvos, gránulos o perlas. Los polvos pueden incluir, pero no se limitan a ellas, bacterias liofilizadas.

De acuerdo con realizaciones de la invención, los sistemas de suministro se pueden administrar por vía transdérmica a cualquier piel externa de un sujeto. La zona de la piel puede ser, por ejemplo, el cuero cabelludo, manos, brazos, axilas, cara, ingle o pies. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente, sin embargo, que cualquier superficie, de naturaleza orgánica o inorgánica, puede ser el objeto de tratamiento de acuerdo con las realizaciones de la invención. Las composiciones de sistemas de suministro transdérmico de acuerdo con la invención pueden comprender además conservante(s), humectante(s), vehículo(s), excipiente(s), diluyente(s) y/o adyuvante(s). En una realización particular, el sistema de suministro transdérmico comprende fenoxietanol como conservante y alantoína como humectante. En realizaciones particulares, el pH del sistema de suministro transdérmico se puede ajustar a de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8. Típicamente, el pH del sistema de suministro transdérmico es de aproximadamente pH 5.0 a pH 6.0. Por ejemplo, el pH del sistema de suministro transdérmico puede ser aproximadamente pH 5.1, pH 5.2, pH 5.3, pH 5.4, pH 5.5, pH 5.6, pH 5.7, pH 5.8 o pH 5.9.

Los sistemas de suministro transdérmico de la invención también pueden incluir compuestos que mejoran la penetración dérmica, tales como, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos de ion híbrido, tensioactivos no iónicos, ácidos grasos, ésteres grasos, aminas grasas, terpenos, sulfóxidos, laurocapram, pirrolidonas, alcohol, glicol, urea y péptidos que mejoran la penetración en la piel.

Los sistemas de suministro de la invención comprenden al menos un aceite. En algunas realizaciones, el al menos un agente activo se puede proporcionar en el aceite o en una mezcla de aceite/disolvente. En realizaciones particulares, el al menos un agente activo puede ser una estatina liposoluble tal como, pero no limitada a atorvastatina; una vitamina liposoluble, tal como, pero no limitada a vitamina K2 (por ejemplo, menaquinona 7), una hormona liposoluble, tal como, pero no limitada a testosterona y/o un agente farmacéutico liposoluble. El aceite o la mezcla de aceite pueden actuar como vehículo o disolvente para el al menos un agente activo. El aceite o la mezcla de aceite pueden aumentar la estabilidad del sistema de estabilidad. El aceite puede ser un aceite natural en cuanto que es de origen animal, vegetal o petroquímico; se puede obtener o extraer de un aceite natural mediante un procedimiento físico o químico; o puede ser aceite sintético. Ejemplos de aceites adecuados incluyen, pero no se limitan a aceite de limón, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de canola, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de chufa, aceite de salvado de arroz, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de lino, aceite de palma, aceite de palmiste, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de amaranto, aceite de linaza, aceite de argán, aceite de semilla de uva, aceite de semilla de arándano, aceite de avellanas, aceite de cáñamo, aceite de jojoba, aceite de macadamia, aceite de mostaza, aceite de nim, aceite de naranja, aceite de colza, aceite de aguacate, aceite de almendras, aceite de almendras dulces, aceite de anacardo, aceite de ricino, aceite vegetal, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, aceite de nuez de kukui, aceite de tamuna, aceite de aloe vera, aceite de semilla de albaricoque, aceite de borraja (de, por ejemplo, *Borago officinalis*), aceite de camelia (de, por ejemplo, *Camellia oleifera*), aceite de manteca de cacao, aceite de rosa mosqueta, aceites de pescado, oleato de etilo, linoleato de etilo, ácidos grasos saturados (tales como, pero no limitados a ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido valérico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico), triglicéridos de cadena media, ácidos grasos omega-3 (tales como, pero no limitados a ácido hexadecatrienoico, ácido alfa-linolénico, ácido estearidónico, ácido ecosatrienoico, ácido icosapentaenoico, ácido henicosapentanoico, ácido docosapentanoico, ácido docosahexanoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexanoico), ácidos grasos omega-6 (tales como, pero no limitados a ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, ácido icosadienoico, ácido dihomogamma-linolénico, ácido araquidónico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosapentaenoico) y/o ácidos grasos omega-9 (tales como, pero no limitados a ácido oleico, ácido icosenoico, ácido meádico, ácido erúrico, ácido nervónico). En realizaciones particulares, el aceite es aceite de oliva, triglicéridos de cadena media, oleato de etilo, linoleato de etilo, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico o ácido láurico, o una combinación de

los mismos. La mezcla de aceite puede comprender un aceite, un disolvente no acuoso (tal como un disolvente orgánico o un disolvente inorgánico y/o mezclas de los mismos) y/o agua. El aceite puede ser un aceite natural en cuanto que es de origen animal, vegetal o petroquímico; se puede obtener o extraer de un aceite natural por un procedimiento físico o químico; o puede ser aceite sintético. Los expertos en la técnica conocen los disolventes orgánicos adecuados y pueden incluir, pero no se limitan a disolventes polares (por ejemplo, etanol), disolventes no polares (por ejemplo, hexano) y/o disolventes halogenados (por ejemplo, diclorometano).

La relación del aceite y el al menos un agente activo al al menos un tensioactivo no iónico puede ser de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:8 en peso. Típicamente, la relación del agua al al menos un agente activo, al menos un tensioactivo no iónico y al menos un poliol es de aproximadamente 1:4.5 a aproximadamente 1:6.5 en peso. Por ejemplo, la relación del aceite y al menos un agente activo al al menos un tensioactivo no iónico puede ser de aproximadamente 1:4.6 en peso, 1:4.7 en peso, 1:4.8 en peso, 1:4.9 en peso, 1:5.0 en peso, 1:5.1 en peso, 1:5.2 en peso, 1:5.3 en peso, 1:5.4 en peso, 1:5.5 en peso, 1:5.6 en peso, 1:5.7 en peso, 1:5.8 en peso, 1:5.9 en peso, 1:6.0 en peso, 1:6.1 en peso, 1:6.2 en peso, 1:6.3 en peso o 1:6.4 en peso.

En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico puede tener un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de 12, 13, 14, 15 o 16.

La viscosidad del sistema de suministro es de 0.005 Pa.s (5 cP) a 0.035 Pa.s (35 cP). De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, la viscosidad del sistema de suministro es de aproximadamente 0.008 Pa.s (8 cP) a 0.030 Pa.s (30 cP). Por ejemplo, la viscosidad del sistema de suministro puede ser de aproximadamente 0.008 Pa.s, 0.009 Pa.s, 0.010 Pa.s, 0.011 Pa.s, 0.012 Pa.s, 0.013 Pa.s, 0.014 Pa.s, 0.015 Pa.s, 0.016 Pa.s, 0.017 Pa.s, 0.018 Pa.s, 0.019 Pa.s, 0.020 Pa.s, 0.021 Pa.s, 0.022 Pa.s, 0.023 Pa.s, 0.024 Pa.s, 0.025 Pa.s, 0.026 Pa.s, 0.027 Pa.s, 0.028 Pa.s, 0.029 Pa.s o 0.030 Pa.s (8cP, 9cP, 10cP, 11 cP, 12cP, 13 cP, 14 cP, 15 cP, 16 cP, 17 cP, 18 cP, 19 cP, 20 cP, 21 cP, 22 cP, 23 cP, 24 cP, 25 cP, 26 cP, 27 cP, 28 cP, 29 cP o 30cP).

De acuerdo con realizaciones particulares de la invención, el tamaño medio de partículas es de 5 nm, 10 nm, 15 nm, 20 nm, 25 nm, 30 nm, 40 nm, 45 nm, 50 nm, 55 nm, 60 nm, 65 nm, 70 nm, 75 nm, 80 nm, 85 nm, 90 nm, 95 nm, 100 nm, 105 nm, 110 nm, 115 nm, 120 nm, 125 nm, 130 nm, 135 nm, 140 nm, 145 nm, 150 nm, 155 nm, 160 nm, 165 nm, 170 nm, 175 nm, 180 nm, 185 nm, 190 nm, 195 nm o 200 nm. Por ejemplo, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm, 30 nm, 31 nm, 32 nm, 33 nm, 34 nm, 35 nm, 36 nm, 37 nm, 38 nm, 39 nm, 40 nm, 41 nm, 42 nm, 43 nm, 44 nm, 45 nm, 46 nm, 47 nm, 48 nm, 49 nm, 50 nm, 51 nm, 52 nm, 53 nm, 54 nm, 55 nm, 56 nm, 57 nm, 58 nm, 59 nm, 60 nm, 61 nm, 62 nm, 63 nm, 64 nm, 65 nm, 66 nm, 67 nm, 68 nm, 69 nm, 70 nm, 71 nm, 72 nm, 73 nm, 74 nm, 75 nm, 76 nm, 77 nm, 78 nm, 79 nm, 80 nm, 81 nm, 82 nm, 83 nm, 84 nm, 85 nm, 86 nm, 87 nm, 88 nm, 89 nm, 90 nm, 91 nm, 92 nm, 93 nm, 94 nm, 95 nm, 96 nm, 97 nm, 98 nm, 99 nm o 100 nm.

En algunas realizaciones, la relación del al menos un agente activo al al menos un tensioactivo no iónico puede ser de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:15 en peso. Por ejemplo, la relación del al menos un agente activo al al menos un tensioactivo no iónico puede ser de aproximadamente 1:5 en peso, 1:5.5 en peso, 1:6 en peso, 1:6.5 en peso, 1:7 en peso, 1:7.5 en peso, 1:8 en peso, 1:8.5 en peso, 1:9 en peso, 1:9.5 en peso, 1:10 en peso, 1:10.5 en peso, 1:11 en peso, 1:11.5 en peso, 1:12 en peso, 1:12.5 en peso, 1:13 en peso, 1:13.5 en peso, 1:14 en peso, 1:14.5 en peso o 1:15 en peso.

En algunas realizaciones, la relación del al menos un tensioactivo no iónico al al menos un poliol puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.5:1 en peso. Por ejemplo, la relación del al menos un tensioactivo no iónico al al menos un poliol puede ser de aproximadamente 2:1 en peso, 1.99:1 en peso, 1.98:1 en peso, 1.97 en peso, 1.96 en peso, 1.95:1 en peso, 1.94:1 en peso, 1.93:1 en peso, 1.92:1 en peso, 1.91:1 en peso, 1.90:1 en peso, 1.89:1 en peso, 1.88:1 en peso, 1.87 en peso, 1.86 en peso, 1.85:1 en peso, 1.84:1 en peso, 1.83:1 en peso, 1.82:1 en peso, 1.81:1 en peso, 1.80:1 en peso, 1.79:1 en peso, 1.78:1 en peso, 1.77 en peso, 1.76 en peso, 1.75:1 en peso, 1.74:1 en peso, 1.73:1 en peso, 1.72:1 en peso, 1.71:1 en peso, 1.70:1 en peso, 1.69:1 en peso, 1.68:1 en peso, 1.67 en peso, 1.66 en peso, 1.65:1 en peso, 1.64:1 en peso, 1.63:1 en peso, 1.62:1 en peso, 1.61:1 en peso, 1.60:1 en peso, 1.59:1 en peso, 1.58:1 en peso, 1.57 en peso, 1.56 en peso, 1.55:1 en peso, 1.54:1 en peso, 1.53:1 en peso, 1.52:1 en peso, 1.51:1 en peso o 1.5:1 en peso.

El sistema de suministro comprende además agua. La relación del agua al al menos un agente activo, al menos un tensioactivo no iónico y al menos un poliol puede ser de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1 en peso. Típicamente, la relación del agua al al menos un agente activo, al menos un tensioactivo no iónico y al menos un poliol es de aproximadamente 3.5:1 a aproximadamente 2:1 en peso. Por ejemplo, la relación del agua al al menos un agente activo, al menos un tensioactivo no iónico y al menos un poliol puede ser de aproximadamente 3.5:1 en peso, 3.4:1 en peso, 3.3:1 en peso, 3.2:1 en peso, 3.1:1 en peso, 3.0:1 en peso, 2.9:1 en peso, 2.8:1 en peso, 2.7:1 en peso, 2.6:1 en peso, 2.5:1 en peso, 2.4:1 en peso, 2.3:1 en peso, 2.2:1 en peso, 2.1:1 en peso o 2:1 en peso.

Los sistemas de suministro comprenden al menos un tensioactivo no iónico. El al menos un tensioactivo no iónico puede incluir, pero no se limita a uno o más de un aceite de ricino polietoxilado, monolaurato de sorbitán polioxitileno, monooleato de sorbitán polioxitileno y succinato de tocoferilo y polietilenglicol, sin embargo, un

experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otros tensioactivos no iónicos. El al menos un tensioactivo no iónico se puede obtener haciendo reaccionar aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado con óxido de etileno. En determinadas realizaciones, el al menos un tensioactivo no iónico comprende ricinoleato de glicerol y polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, polietilenglicoles libres y glicerol etoxilado. En otras realizaciones, el al menos un tensioactivo no iónico comprende polietilenglicol hidroxistearato de glicerol, ésteres de poliglicol y glicerol de ácido graso, polietilenglicoles y etoxilato de glicerol. En una realización, el al menos un tensioactivo no iónico es un aceite de ricino polietoxilado.

Los sistemas de suministro de la invención comprenden al menos un poliol. El al menos un poliol puede incluir, pero no se limita a glicerol o propilenglicol, sin embargo un experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otros polioles. En una realización, el al menos un poliol es glicerol.

Los sistemas de suministro de la invención comprenden al menos un agente activo. El al menos un agente activo puede ser liposoluble y/o soluble en agua. Los ejemplos de agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a uno o más de una vitamina, un mineral, una hormona, un ingrediente farmacéutico activo, un agente inmunosupresor, un antibiótico, un esteroide, un inhibidor de la bomba de protones (PPI), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un aminoácido, un péptido, un ácido graso, un antioxidante, un no antioxidante, un extracto de planta o versión sintética del mismo, un producto nutracéutico y combinaciones de los mismos. Los expertos en la técnica apreciarán que también se pueden usar otros agentes activos.

En algunas realizaciones, el agente activo es al menos una vitamina seleccionada del grupo que consiste en vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E y vitamina K. En realizaciones particulares, el agente activo es una combinación de vitaminas.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina A.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina B seleccionada del grupo que consiste en vitamina B1, vitamina B2, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B7, vitamina B9 y vitamina B12. Los expertos en la técnica apreciarán que la vitamina B puede estar presente en forma de precursores, derivados o análogos adecuados de la misma. En una forma de realización, la vitamina es B12. Típicamente, la B12 es metilcobalamina y/o cianocobalamina. Los sistemas de suministro que comprenden vitamina B, en particular vitamina B12, encuentran un uso particular en el tratamiento de sujetos que tienen deficiencia de vitamina B como resultado de una absorción deficiente de vitamina B como resultado de un sistema gastrointestinal que funciona mal y/o como resultado de problemas relacionados con la edad.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina C.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina D. En realizaciones particulares, la vitamina D es vitamina D2 o vitamina D3. Los expertos en la técnica apreciarán que la vitamina D puede estar presente en forma de precursores, derivados o análogos adecuados de la misma. Típicamente, la vitamina D3 es colecalciferol. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que la vitamina D3 puede estar en forma de cualquier precursor, derivado o análogo de la misma adecuado. En algunas realizaciones, el sistema de suministro comprende vitamina D2 (ergocalciferol) o metabolitos, análogos o derivados de la misma. Los sistemas de suministro que comprenden vitamina D, en particular vitamina D3, encuentran un uso particular en el tratamiento de sujetos que tienen deficiencia de vitamina D como resultado de una absorción deficiente de vitamina D como resultado de un sistema gastrointestinal que funciona mal y/o como resultado de problemas relacionados con la edad.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina E. Los expertos en la técnica apreciarán que la vitamina E puede estar presente en forma de precursores, derivados o análogos de la misma adecuados. Típicamente, la vitamina E es d-alfa-tocoferol. En una realización particular, el agente activo es una combinación de vitamina E y vitamina B12.

En algunas realizaciones, la vitamina es vitamina K. La vitamina K puede ser vitamina K1 y/o vitamina K2. Los expertos en la técnica apreciarán que la vitamina K puede estar presente en forma de precursores, derivados o análogos de la misma adecuados. Típicamente, la vitamina K es vitamina K2. Típicamente, la vitamina K2 es menaquinona. La vitamina K2 puede ser de cualquier subtipo. Típicamente, el subtipo es menaquinona-4 o menaquinona-7. En una realización particular, el agente activo es una combinación de vitamina K2 (menaquinona-4) y vitamina D3. En otra realización particular, el agente activo es una combinación de vitamina K2 (menaquinona-7) y vitamina D3. En una realización, la vitamina es una combinación de vitamina D3 y vitamina K2. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es una combinación de vitamina D3 y vitamina K2, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm, 30 nm, 31 nm, 32 nm, 33 nm, 34 nm, 35 nm, 36 nm, 37 nm, 38 nm, 39 nm o 40 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es una estatina. La estatina puede ser una estatina liposoluble o una estatina soluble en agua. Los ejemplos de estatinas liposolubles adecuadas incluyen, pero no se limitan a, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina y simvastatina, y sales y combinaciones de las mismas. Las sales adecuadas de, por ejemplo, atorvastatina para usar de acuerdo con realizaciones de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, atorvastatina cálcica, atorvastatina magnésica y atorvastatina sódica. Los expertos en la técnica apreciarán que también se pueden emplear otras sales y el alcance de la presente descripción

no está limitado por referencia a ninguna sal particular. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es atorvastatina cálcica, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partícula es de aproximadamente 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm o 15 nm. Los ejemplos de estatinas solubles en agua adecuadas incluyen, pero no se limitan a, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina, y sales y combinaciones de las mismas. Las sales adecuadas de, por ejemplo, la rosuvastatina para usar de acuerdo con realizaciones de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, rosuvastatina cálcica, rosuvastatina de manganeso y rosuvastatina sódica. Los expertos en la técnica apreciarán que también se pueden emplear otras sales y el alcance de la presente descripción no está limitado por referencia a ninguna sal particular. Los expertos en la técnica apreciarán que también se pueden usar otras estatinas y el alcance de la presente descripción no está limitado por referencia a ninguna estatina particular. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es rosuvastatina cálcica, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partícula es de aproximadamente 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm o 15 nm.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es un antibiótico. Los ejemplos de antibióticos incluyen, pero no se limitan a amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, estreptomicina, espectinomicina, gelanamicina, herbimicina, rifaximina, loracarbef, ertapenem, doripenem, imipenem, meropenem, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, cefepima, ceftarolina, ceftobiprol, teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espiamicina, azetreonam, furazolidona, nitrofurantoina, linezolid, posizolid, radezolid, torezolid, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina, piperacilina, temocilina, tiarcilina, bacitracina, colistina, polimixina, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, ofloxacina, mafenida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametoxazol, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, clofazimina, arsfenamina, cloranfenicol y tianfenicol. Los expertos en la técnica apreciarán que también se pueden emplear otros antibióticos, y el alcance de la presente descripción no está limitado por referencia a ningún antibiótico particular. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es ampicilina sódica, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm o 15 nm.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es un esteroide. El esteroide puede ser dexametasona, sin embargo, una experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otros antioxidantes. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es dexametasona, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm o 15 nm.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI). Los ejemplos de SSRI incluyen, pero no se limitan a citalopram, fluvoxamina, escitalopram, paroxetina, sertralina y fluoxetina. Los expertos en la técnica apreciarán que también se pueden emplear otros SSRI y el alcance de la presente descripción no está limitado por referencia a ningún SSRI particular. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es hidrocloreto de sertralina, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm o 18 nm.

En algunas realizaciones, el al menos un agente activo es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los ejemplos de inhibidores de la ACE incluyen, pero no se limitan a captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benzepril, imidapril, trandolapril, cilazapril y fosinopril. Los expertos en la técnica apreciarán que también se pueden emplear otros inhibidores de la ACE y que el alcance de la presente descripción no está limitado por referencia a ningún inhibidor de la ACE particular. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es perindopril erbumina, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm o 15 nm.

En algunas realizaciones, el agente activo es un antioxidante. Típicamente, el antioxidante es la coenzima Q10, sin embargo, un experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otros antioxidantes. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es la coenzima Q10, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm, 30 nm, 31 nm, 32 nm, 33 nm, 34 nm, 35 nm, 36 nm, 37 nm, 38 nm, 39 nm, 40 nm, 41 nm, 42 nm, 43 nm, 44 nm, 45 nm, 46 nm, 47 nm, 48 nm, 49 nm, 50 nm, 51 nm, 52 nm, 53 nm, 54 nm o 55 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 34 nm, 35 nm, 36 nm, 37 nm, 38 nm, 39 nm o 40 nm.

En algunas realizaciones, el agente activo es un extracto de planta. El extracto de planta puede ser un extracto natural o una versión sintética del mismo. Los extractos de ejemplo pueden comprender un extracto de cannabis, uno o más cannabinoides, por ejemplo un fitocannabinoide tal como tetrahidrocannabinol, aceite de cáñamo o resveratrol; sin embargo, un experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otros extractos. En una realización particular, el agente activo es una combinación de resveratrol y vitamina B12. En una realización particular, el agente activo es aceite de cáñamo. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es resveratrol y vitamina B12, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm, 30 nm, 31 nm, 32 nm, 33 nm, 34 nm o 35 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm o 20 nm.

En algunas realizaciones, el agente activo es un mineral seleccionado del grupo que consiste en zinc, calcio, cromo, cobre, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, potasio. En una realización particular, el mineral es zinc. En una realización particular, el agente activo es una combinación de zinc, carnosina y un microorganismo probiótico. En otra realización particular, el agente activo es una combinación de zinc, N-acetilcarnosina y un microorganismo probiótico.

En algunas realizaciones, el agente activo es una hormona. La hormona se puede seleccionar del grupo que consiste en melatonina, testosterona, insulina, progesterona y estrógeno, sin embargo, un experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otras hormonas. En una realización, la hormona es melatonina. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es melatonina, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm, 30 nm, 31 nm, 32 nm, 33 nm, 34 nm, 35 nm, 36 nm, 37 nm, 38 nm, 39 nm o 40 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm o 25 nm. En realizaciones particulares, la melatonina puede estar en combinación con una vitamina tal como, pero no limitada a vitamina B6. Los sistemas de suministro que comprenden melatonina pueden encontrar un uso particular para aquellos sujetos que tienen dificultades para dormir, tal como sujetos con desfase horario o insomnes. En una realización, la hormona puede ser testosterona. La testosterona puede ser propionato de testosterona. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es propionato de testosterona, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm o 15 nm. En una realización particular, la hormona es insulina. Los sistemas de suministro que comprenden insulina pueden encontrar un uso particular en el tratamiento de la diabetes; para regular los niveles de glucosa en sangre y/o para prevenir o tratar la hiperglucemia, en particular en aquellos individuos que no pueden tolerar la administración de insulina a través de los métodos de inyección tradicionales. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es insulina, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 5 nm. En una realización, la hormona es progesterona, estrógeno o una combinación de las mismas. Los sistemas de suministro que comprenden un progestágeno, tal como, pero no limitado a progesterona, y/o un estrógeno, tal como, pero no limitado a beta-estradiol, pueden encontrar un uso particular como anticonceptivo femenino o como reemplazo hormonal. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es progesterona, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partícula es de aproximadamente 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm o 18 nm. En realizaciones de ejemplo en las que el agente activo es beta-estradiol, el tamaño de partículas puede ser de aproximadamente 5 nm, 6 nm, 7 nm, 8 nm, 9 nm, 10 nm, 11 nm, 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm, 18 nm, 19 nm, 20 nm, 21 nm, 22 nm, 23 nm, 24 nm, 25 nm, 26 nm, 27 nm, 28 nm, 29 nm o 30 nm, en realizaciones particulares el tamaño de partículas es de aproximadamente 12 nm, 13 nm, 14 nm, 15 nm, 16 nm, 17 nm o 18 nm.

En algunas realizaciones, el agente activo puede ser un ácido graso, por ejemplo, ácido docosahexaenoico (DHA) y/o ácido araquidónico (AA).

En algunas realizaciones, el agente activo se selecciona del grupo que consiste en ácido orótico, L-carnitina, L-carnisina y un extracto derivado de levadura.

En realizaciones adicionales, los sistemas de suministro pueden comprender además al menos un sabor. En realizaciones particulares, el sabor es un aceite natural. Típicamente, el aceite natural es aceite de menta o aceite de naranja, sin embargo, un experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otros aceites naturales para impartir un sabor y/o aroma agradables a los sistemas de suministro.

En realizaciones adicionales, los sistemas de suministro pueden comprender además al menos un acidulante. Típicamente, el al menos un acidulante es ácido cítrico, ácido acético o ácido láctico, sin embargo, un experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otros acidulantes para modificar y/o mantener el pH de los sistemas de suministro. En una realización particular, el acidulante es ácido cítrico.

En realizaciones adicionales, los sistemas de suministro pueden comprender además al menos un conservante.

Típicamente, el al menos un conservante es sorbato de potasio o fenoxietanol, sin embargo, un experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otros conservantes.

En realizaciones adicionales, el sistema de suministro puede comprender además al menos un edulcorante. El al menos un edulcorante es típicamente, pero no se limita a un edulcorante natural. El edulcorante natural puede ser estevia, eritritol, xilitol, manitol y/o sorbitol, sin embargo, un experto en la técnica apreciará que también se pueden usar otros edulcorantes naturales. En realizaciones particulares, el edulcorante natural es estevia.

Está contemplado que los sistemas de suministro de la invención pueden comprender uno o más microorganismos probióticos. El uno o más microorganismos probióticos pueden estar presentes en los sistemas de suministro como cepas especialmente seleccionadas como un concentrado de cultivo o como parte de una mezcla de múltiples cepas con una variedad de excipientes. El uno o más microorganismos probióticos pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más de una cepa de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Saccharomyces*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Bacteroides* o *Propionibacterium*.

Las cepas probióticas de ejemplo incluyen *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (*B. lactis*), *Bifidobacterium animalis subsp. animalis* (*B. animalis*), *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium pseudocatenulatum*.

En algunas realizaciones, la cantidad de al menos un agente activo en el sistema de suministro puede ser aproximadamente de 0.1% a 20% en peso. En otras realizaciones, la cantidad del al menos un agente activo es de 0.5% a 10% en peso. Alternativamente, la cantidad del al menos un agente activo en el sistema de suministro puede ser de aproximadamente 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9% o 9.5% en peso.

El experto en la técnica apreciará que los sistemas de suministro de acuerdo con la invención encontrarán uso en métodos para gestionar, prevenir y/o tratar enfermedades o afecciones de acuerdo con todas y cada una de las indicaciones para las que el agente activo de elección encuentra uso. Por ejemplo, cuando el agente activo es una estatina, los sistemas de suministro encontrarán uso en métodos para prevenir y/o reducir el colesterol en sangre, tratar la dislipidemia y prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares. Cuando el agente activo es insulina, los sistemas de suministro de acuerdo con la invención encontrarán uso en el tratamiento de la diabetes. El experto en la técnica apreciará que estos agentes activos y otros a los que se refieren los sistemas de suministro de la invención no se limitan a tratamientos conocidos. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

El destinatario experto apreciará que la pauta posológica específica (con respecto, por ejemplo, a la frecuencia y duración de la administración) a emplear de acuerdo con realizaciones de la invención se puede determinar caso por caso. Dichas determinaciones están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica sin una carga o experimentación indebida.

Además, se entenderá que el nivel de dosis específico de un sistema de suministro de la invención para cualquier individuo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen, por ejemplo, la actividad de la vitamina, mineral o ingrediente farmacéutico activo empleado, la edad, peso corporal, salud general y dieta del individuo que se va a tratar, el momento de la administración, velocidad de excreción y combinación con cualquier otro tratamiento o terapia. Se pueden realizar administraciones diarias únicas o múltiples con los niveles de dosis. Se puede aplicar una amplia gama de dosis.

La referencia en esta memoria descriptiva a cualquier publicación anterior (o información derivada de esta), o cualquier asunto que se conozca, no es ni debe tomarse como un reconocimiento o admisión o cualquier forma de sugerencia de que esa publicación previa (o información derivada de esta) o la materia conocida forma parte del conocimiento general común en el campo de actividad al que se refiere esta memoria descriptiva.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos específicos, que no deben interpretarse en modo alguno como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención y no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera de la naturaleza general de la descripción, de la descripción a lo largo de esta memoria descriptiva.

Ejemplo 1: Preparación de sistema de suministro de pulverización oral de vitamina D3 (colecalférol)

Se añadieron 23.333 g de colecalférol (2.233% en peso) en forma de un aceite estandarizado a 1 millón de UI/g, a 157 g de aceite de ricino PEG 40 calentado a 70°C. Después, se añadieron 0.167 g de aceite de menta seguido de

105 g de glicerol calentado. Después se añadió una solución acuosa que contenía 1.9 g de ácido cítrico y 1.067 g de sorbato de potasio disueltos en 756 g de agua. Cuando se enfrió se añadieron 0.50 g de estevia. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.045 g/ml y pH de 3.99 con una dosis de 5000 UI de colecalfiferol por dos pulverizaciones (0.3 ml). La viscosidad medida a 25°C con un viscosímetro Brookfield (husillo nº 1 a 20 rpm) era 17.5 cP. El tamaño de partículas determinado usando un análisis de seguimiento de nanopartículas NanoSight LM10-HSBT14 mostró un tamaño de partículas medio de 194 nm y un tamaño de partículas de moda de 166 nm (desviación estándar de 57 nm).

Ejemplo 2 - Sistema de suministro de pulverización oral de vitamina B12 (metilcobalamina) y resveratrol

Se añadieron 7.143 g de resveratrol (0.682% en peso) a 158 g de aceite de ricino PEG 40 calentado a 70°C. Después se añadieron 0.167 g de aceite de menta seguido de 107 g de glicerol calentado. Después se añadió una solución acuosa que contenía 4.714 g de metilcobalamina, 1.67 g de ácido cítrico y 1.067 g de sorbato de potasio disueltos en 768 g de agua. Cuando se enfrió se añadieron 0.50 g de estevia. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.048 g/ml y un pH de 3.95 con una dosis de 1000 µg de metilcobalamina y 2 mg de resveratrol por dos pulverizaciones (0.3 ml).

Ejemplo 3 - Sistema de suministro de pulverización oral de vitamina B12 (cianocobalamina) y vitamina E (d-alfa-tocoferol)

Se añadieron 5.385 g de d-alfa-tocoferol (0.520% en peso) a 158 g de aceite de ricino PEG 40 calentado a 60°C. Después, se añadieron 0.167 g de aceite de menta seguido de 107 g de glicerol calentado. Después se añadió una solución acuosa que contenía 4.714 g de cianocobalamina, 1.67 g de ácido cítrico y 1.067 g de sorbato de potasio disueltos en 757 g de agua. Cuando se enfrió se añadieron 0.50 g de estevia. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.035 g/ml y un pH de 3.95 con una dosis de 1000 µg de cianocobalamina y 2 UI de d-alfa-tocoferol por dos pulverizaciones (0.3 ml).

Ejemplo 4 - Sistema de suministro de pulverización oral de melatonina

Se añadieron 11.224 g de melatonina en polvo (1.090% en peso) a 157 g de aceite de ricino PEG 35 calentado a 70°C. A continuación, se añadieron 0.333 g de aceite de naranja seguido de 105 g de glicerol calentado. Después, se añadió una solución acuosa que contenía 1.90 g de ácido cítrico y 1.067 g de sorbato de potasio disueltos en 753 g de agua. Cuando se enfrió se añadieron 0.50 g de estevia. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.030 g/ml y un pH de 4.00 con una dosis de 3 mg de melatonina por dos pulverizaciones (0.3 ml). El tamaño de partículas determinado usando un Malvern Zetasizer mostró un tamaño medio de partículas de 22.98 nm (PDI = 0.19).

Ejemplo 5 - Sistema de suministro de pulverización oral de melatonina y B6

Se añadieron 9.354 g de melatonina en polvo (0.8677% en peso) y 5.170 g de B6 como hidrocloreto de piridoxina (0.4796% en peso) a 133.3 g de triglicéridos de cadena media y 22.3 g de Cremophor RH 40 calentado a 70°C. Después, se añadieron 6.667 g de aceite de menta seguido de 66.7 g de glicerol calentado. Después, se añadió una solución acuosa que contenía 1.53 g de ácido cítrico y 1.10 g de sorbato de potasio disueltos en 831 g de agua. Cuando se enfrió se añadieron 0.50 g de estevia. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.078 g/ml y un pH de 3.8 con una dosis de 2.5 mg de melatonina y 1 mg de B6 por dos pulverizaciones (0.3 ml).

Ejemplo 6 - Sistema de suministro de pulverización oral de vitamina D3 (colecalfiferol) y vitamina K2 (menaquinona)

Se añadieron 23.333 g de colecalfiferol (2.231% en peso) y 0.541 g de menaquinona-4 (0.0517%) a 157 g de aceite de ricino PEG 35 calentado a 70°C. Después, se añadieron 0.167 g de aceite de menta seguido de 105 g de glicerol calentado. Después, se añadió una solución acuosa que contenía 2.00 g de ácido cítrico y 1.067 g de sorbato de potasio disueltos en 757 g de agua. Cuando se enfrió se añadieron 0.50 g de estevia. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.046 g/ml y un pH de 3.98 con una dosis de 5000 UI de colecalfiferol y 150 µg de menaquinona-4 por dos pulverizaciones (0.3 ml). El tamaño de partículas determinado usando un Malvern Zetasizer mostró un tamaño de partículas medio de 28.01 nm (PDI = 0.18).

Ejemplo 7 - Sistema de suministro de pulverización oral de vitamina A y zinc

Se añadieron 0.9339 g de aceite de propionato de vitamina A (0.8116% en peso) a 13.33 g de Kolliphor EL calentado a 70°C. Después, se añadieron 0.20 g de aceite de menta seguido de 10.0 g de glicerol calentado. Después, se añadió una solución acuosa que contenía 1.084 g de gluconato de zinc, 0.217 g de ácido cítrico y 0.110 g de sorbato de potasio disueltos en 89.246 g de agua. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.150 g/ml y un pH de 3.9 con una dosis de 5000 UI de vitamina A y 400 µg de zinc por dos pulverizaciones (0.3 ml).

Ejemplo 8 - Sistema de suministro de pulverización oral de coenzima Q10 (ubiquinona)

Se añadieron 35.714 g de ubiquinona (3.344% en peso) a 189 g de aceite de ricino PEG 35 calentado a 70°C. Después, se añadieron 0.167 g de aceite de menta seguido de 104 g de glicerol calentado. Después, se añadió una solución

acuosa que contenía 1.80 g de ácido cítrico y 1.111 g de sorbato de potasio disueltos en 714 g de agua. Cuando se enfrió se añadieron 0.50 g de estevia. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.068 g/ml y un pH de 4.0 con una dosis de 30 mg de ubiquinona por seis pulverizaciones (0.9 ml). El tamaño de partículas determinado usando un Malvern Zetasizer mostró un tamaño de partículas medio de 32.30 nm (PDI = 0.13).

5 Ejemplo 9 - Sistema de suministro de pulverización oral de vitamina D3 (colecalfiferol) y vitamina K2 (menaquinona)

Se añadieron 4.667 g de colecalfiferol (0.4212% en peso) y 30.9 g de menaquinona-7 (2.7888% en peso) a 193.3 g de Cremophor RH 40 calentado a 70°C. Después, se añadieron 0.333 g de aceite de menta seguido de 93.3 g de glicerol calentado. Después, se añadió una solución acuosa que contenía 2.267 g de ácido cítrico y 1.133 g de sorbato de potasio disueltos en 782 g de agua. Cuando se enfrió se añadieron 0.50 g de estevia. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.108 g/ml y un pH de 4.00 con una dosis de 1000 UI de colecalfiferol y 45 µg de menaquinona-7 por dos pulverizaciones (0.3 ml).

Ejemplo 10 - Preparación industrial del sistema de suministro de pulverización oral de vitamina D3 (colecalfiferol) del ejemplo 1

El pulverizador de vitamina D3 del ejemplo 1 se preparó como un lote a gran escala de fabricación como sigue:

- 15 1. En un recipiente con camisa adecuado, se calentó el Cremophor RH 40 a ~70°C.
2. Se añadió aceite de vitamina D3 y se agitó hasta ser transparente.
3. Se añadió aceite de menta y se agitó hasta ser transparente.
4. Se añadió glicerina y se agitó hasta homogeneidad.
5. En un recipiente de calentamiento separado, se calentó agua a ~70°C.
- 20 6. Se añadió ácido cítrico al agua caliente y se disolvió completamente.
7. Se añadió lentamente sorbato de potasio al agua caliente hasta que se disolvió completamente.
8. La solución de agua caliente se añadió lentamente a la mezcla de Cremophor RH 40, vitamina D3, aceite de menta y glicerina. La solución resultante era ligeramente turbia.
9. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba. La solución se volvió transparente a medida que se acercaba a temperatura ambiente.
- 25 10. Se añadió estevia y se agitó hasta disolverse.
11. Se añadió agua adicional, si era necesario, para asegurar una concentración final de 1.045 g/ml.

Ejemplo 11 - Preparación industrial del sistema de suministro de pulverización oral de vitamina B12 (metilcobalamina) y de resveratrol

30 El pulverizador de vitamina B12 y resveratrol del ejemplo 2 se preparó como un lote a gran escala de fabricación como sigue:

1. En un recipiente con camisa adecuado, el Cremophor RH 40 se calentó a ~70°C.
2. Se añadió resveratrol en polvo y se agitó hasta ser transparente.
3. Se añadió aceite de menta y se agitó hasta ser transparente.
- 35 4. Se añadió glicerina y se agitó hasta homogeneidad.
5. En un recipiente de calentamiento separado, se calentó agua a ~70°C.
6. Se añadió ácido cítrico al agua caliente y se disolvió completamente.
7. Se añadió lentamente sorbato de potasio al agua caliente hasta que se disolvió completamente.
8. La solución acuosa se dejó enfriar a aproximadamente 50°C y se añadió vitamina B12 en polvo.
- 40 9. La solución de agua caliente se añadió lentamente a la mezcla de Cremophor RH 40, resveratrol, aceite de menta y glicerina. La solución resultante era roja y ligeramente turbia.
10. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba. La solución se volvió de color rojo transparente a medida que se acercaba a temperatura ambiente.

11. Se añadió estevia y se agitó hasta disolverse.

12. Se añadió agua adicional, si era necesario, para asegurar una concentración final de 1.048 g/ml.

Ejemplo 12 - Preparación industrial de sistema de suministro de pulverización oral de vitamina B12 (cianocobalamina) y vitamina E (d-alfa-tocoferol)

5 El pulverizador de vitamina B12 y vitamina E del ejemplo 3 se preparó como un lote a gran escala de fabricación como sigue:

1. En un recipiente con camisa adecuado, el Cremophor RH 40 se calentó a ~60°C.

2. Se añadió aceite de vitamina E y se agitó hasta ser transparente.

3. Se añadió aceite de menta y se agitó hasta ser transparente.

10 4. Se añadió glicerina y se agitó hasta homogeneidad.

5. En un recipiente de calentamiento separado, se calentó agua a ~60°C.

6. Se añadió ácido cítrico al agua caliente y se disolvió completamente.

7. Se añadió lentamente sorbato de potasio al agua caliente hasta que se disolvió completamente.

8. La solución acuosa se dejó enfriar a aproximadamente 50°C y se añadió vitamina B12 en polvo.

15 9. La solución de agua caliente se añadió lentamente a la mezcla de Cremophor RH 40, vitamina E, aceite de menta y glicerina. La solución resultante era roja y ligeramente turbia.

10. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba. La solución se volvió de color rojo transparente a medida que se acercaba a temperatura ambiente.

11. Se añadió estevia y se agitó hasta disolverse.

20 12. Se añadió agua adicional, si era necesario, para asegurar una concentración final de 1.035 g/ml.

Ejemplo 13 - Preparación industrial de sistema de suministro de pulverización oral de Vitamina A con zinc

El sistema de suministro de pulverización oral de vitamina A y zinc (5000 UI de vitamina A y 400 µg de zinc por 0.3 ml) del ejemplo 9 se preparó como un lote a gran escala de fabricación como sigue:

1. En un recipiente encamisado adecuado, el Kolliphor EL se calentó a ~70°C.

25 2. Se añadió aceite de propionato de vitamina A y se agitó hasta ser transparente.

3. Se añadió aceite de menta y se agitó hasta ser transparente.

4. Se añadió glicerina y se agitó hasta homogeneidad.

5. En un recipiente de calentamiento separado, se calentó agua a ~70°C.

6. Se añadió gluconato de zinc al agua caliente y se agitó hasta que se disolvió completamente.

30 7. Se añadió ácido cítrico al agua caliente y se agitó hasta que se disolvió completamente.

8. Se añadió sorbato de potasio al agua caliente hasta que se disolvió completamente.

9. La solución de agua caliente se añadió lentamente a la mezcla de Kolliphor EL, propionato de vitamina A, aceite de menta y glicerina. La solución resultante estaba ligeramente turbia.

35 10. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba. La solución se volvió transparente a medida que se acercaba a temperatura ambiente.

11. Se añadió agua adicional, si era necesario, para asegurar una concentración final de 1.50 g/ml.

12. El pH era ~3.9.

Ejemplo 14 - Estudio de caso: Administración del sistema de suministro de pulverización oral de vitamina D3 (colecalciferol) del Ejemplo 1

40 A un hombre mayor con deficiencia de vitamina D en el límite durante varios años (nivel en sangre de vitamina D de 30 ng/ml, intervalo normal de 30 a 80 ng/ml) se le administraron 5000 UI de la pulverización oral de vitamina D3 del

ejemplo 1 por día durante 60 días. Después de 30 días, el nivel de vitamina D en su sangre era de 44 ng/ml (aumento de 46%). Después de 60 días, el nivel de vitamina D en él era de 55 ng/ml (aumento de 83% desde el valor inicial), lo que muestra un retorno al intervalo medio normal.

Ejemplo 15 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 2 mg/ml de atorvastatina cálcica

- 5 Se añadieron 0.5 ml de etanol y 0.45 g de ácido caprílico a 10 mg de atorvastatina cálcica y se calentaron a 60°C hasta que la atorvastatina se disolvió por completo. Se añadieron 1.5 g de (Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de atorvastatina cálcica y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 0.5 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Después, se añadió lentamente agua precalentada a 60°C para obtener una solución final de 5 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

- 10 Ejemplo 16 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 2 mg/ml de atorvastatina cálcica

Se añadieron 250 µl de ácido caprílico a 10 mg de atorvastatina cálcica y se calentó a 60°C hasta que la atorvastatina se disolvió por completo. Se añadió 1 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de atorvastatina cálcica y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 0.033 g de glicerina y la solución se agitó hasta ser homogénea. Después, se añadió lentamente agua precalentada a 60°C para obtener una solución final de 5 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

Ejemplo 17: Preparación de sistema de suministro de pulverización de 1.67 mg/ml de atorvastatina cálcica

- 20 Se añadieron 9 g de ácido caprílico a 333 mg de atorvastatina cálcica y se calentó a 60°C hasta que la atorvastatina se disolvió por completo. Se añadieron 50 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de atorvastatina cálcica y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 16.7 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Después se añadió una solución acuosa que contenía 380 mg de ácido cítrico y 214 mg de sorbato de potasio disueltos en 100 ml de agua. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba. Se añadió agua adicional, si era necesario, para asegurar una concentración final de 1.67 mg/ml.

Ejemplo 18 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 10 mg/ml de atorvastatina cálcica

- 25 Se añadieron 1.5 ml de ácido caprílico a 500 mg de atorvastatina cálcica y se calentaron a 60°C hasta que la atorvastatina se disolvió por completo. Se añadieron 17.5 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de atorvastatina cálcica y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 6 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Después se añadió una solución acuosa que contenía 380 mg de ácido cítrico y 214 mg de sorbato de potasio disueltos en 100 ml de agua. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba. Se añadió agua adicional, si era necesario, para asegurar una concentración final de 10 mg/ml.

- 30 Ejemplo 19 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de atorvastatina

El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de atorvastatina cálcica preparado por los métodos indicados en los ejemplos 16, 17 y 18 se determinó usando un Malvern Zetasizer (las muestras se diluyeron 1 en 20 debido a la viscosidad).

Tabla 1

Intensidad - ponderada					
Muestra ID	Concentración de muestra (mg/ml)	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
		Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
Atorvastatina 1022015ATO	2	11.41	0.03	12.04	2.996
Atorvastatina-25 12142015ATO25	1.67	14.62	0.04	15.49	3.933
Atorvastatina-30 12142015ATO30	1.67	14.37	0.08	15.66	4.625
Atorvastatina 2162016ATO	10	12.71	0.10	13.99	4.563

Ejemplo 20 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 5 mg/ml de rosuvastatina

Se añadieron 250 µl de ácido caprílico a 25 mg de rosuvastatina y se calentó a 60°C hasta que la rosuvastatina se disolvió por completo. Se añadió 1 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de rosuvastatina y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 0.33 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Se añadió agua precalentada a 60°C a la solución resultante para completar un volumen total de 5 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

Ejemplo 21 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de rosuvastatina

El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de rosuvastatina del ejemplo 20 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

Tabla 2

Intensidad - ponderada				
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
1022015ROS	12.19	0.03	12.82	3.148

Ejemplo 22 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 5 mg/ml de propionato de testosterona

Se añadieron 1.5 ml de ácido caprílico a 150 mg de propionato de testosterona y se calentó a 60°C hasta que el propionato de testosterona se disolvió por completo. Se añadió 10.5 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de propionato de testosterona y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 4.5 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Se añadió agua precalentada a 60°C a la solución resultante para completar un volumen total de 30 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

Ejemplo 23 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de propionato de testosterona

El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de propionato de testosterona del ejemplo 22 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

Tabla 3

Intensidad - ponderada				
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
1232015TES	14.30	0.02	15.02	3.623

Ejemplo 24 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 15 UI/ml de insulina (no según la invención)

Se preparó una solución de insulina humana con una concentración de 10 mg/ml disolviendo la insulina en agua desionizada y ajustando el pH de la solución a 3 usando ácido clorhídrico 0.1 M. 1.5 ml. Se añadieron 0.75 g de Cremophor RH40 precalentado a 40°C a 30 mg de d-alfa-tocoferol y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 0.5 g de glicerina al Cremophor RH40 y la mezcla de d-alfa-tocoferol. La solución de insulina se añadió a la mezcla de Cremophor RH40, d-alfa-tocoferol y glicerina. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

Ejemplo 25 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de insulina (no según la invención)

El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de insulina del ejemplo 24 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

Tabla 4

Intensidad - ponderada								
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)					
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)	Pico 2 (nm)	Pico 2 anchura (nm)	Pico 3 (nm)	Pico 3 anchura (nm)
1022015INS	3.843	0.25	4.217	1.710	472.9	415.0	3596	1151

Ejemplo 26 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de vitamina B12 (metilcobalamina) y resveratrol

- 5 El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de vitamina B12 y resveratrol del ejemplo 2 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

Tabla 5

Intensidad - ponderada				
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
2182016B12	18.89	0.18	22.65	9.861

Ejemplo 27 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 7 µg/ml de perindopril erbumina

- 10 Se añadieron 100 µl de ácido caprílico a 35 mg de perindopril erbumina y se calentó a 60°C hasta que el perindopril erbumina se disolvió por completo. Se añadieron 0.75 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de perindopril erbumina y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 0.25 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Se añadió agua precalentada a 60°C a la solución resultante para completar un volumen total de 5 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

- 15 Ejemplo 28 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización oral de perindopril erbumina

El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de perindopril erbumina del ejemplo 27 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

Tabla 6

Intensidad - ponderada				
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
2162016PER	12.70	0.13	14.57	5.836

- 20 Ejemplo 29 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 0.5 mg/ml de hidrocloreuro de sertralina

Se añadieron 50 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) a 2.5 mg de hidrocloreuro de sertralina y se calentó a 60°C hasta que el hidrocloreuro de sertralina se disolvió por completo. Se añadieron 0.75 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de hidrocloreuro de sertralina y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 0.25 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Se añadió agua precalentada a 60°C a la solución resultante para completar un volumen total de 5 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

- 25

Ejemplo 30 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización oral de hidrocloreuro de sertralina

El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de hidrocloreuro de sertralina del ejemplo 29 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

Tabla 7

Intensidad - ponderada				
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
2162016SER	15.21	0.20	18.70	9.061

Ejemplo 31 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 2.6 mg/ml de dexametasona

- 5 Se añadieron 100 µl de ácido caprílico a 13 mg de dexametasona y se calentó a 60°C hasta que el hidrocloreto de sertralina se disolvió por completo. Se añadieron 1.5 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de hidrocloreto de sertralina y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 0.3 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Se añadió agua precalentada a 60°C a la solución resultante para completar un volumen total de 5 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

Ejemplo 32 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización oral de dexametasona

- 10 El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de dexametasona del ejemplo 31 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

Tabla 8

Intensidad - ponderada				
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
2162016DEX	13.17	0.08	14.42	4.407

Ejemplo 33 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 2.6 mg/ml de progestágeno

- 15 Se añadieron 500 µl de ácido caprílico a 100 mg de progestágeno y se calentó a 60°C hasta que el progestágeno se disolvió por completo. Se añadieron 15 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de progestágeno y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 5 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Se añadió agua precalentada a 60°C a la solución resultante para completar un volumen total de 50 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

- 20 Ejemplo 34 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización oral de progestágeno

El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de progestágeno del ejemplo 33 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

Tabla 9

Intensidad - ponderada				
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
2162016PRO	15.48	0.18	17.98	7.931

- 25 Ejemplo 35 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 1 mg/ml de beta-estradiol

- 30 Se añadieron 500 µl de ácido caprílico a 50 mg de beta-estradiol y se calentó a 60°C hasta que el beta-estradiol se disolvió por completo. Se añadieron 15 g de Cremophor RH40 precalentado a 60°C a la solución de beta-estradiol y la mezcla resultante se agitó hasta ser transparente. Se añadieron 5 g de glicerina y la solución se agitó hasta homogeneidad. Se añadió agua precalentada a 60°C a la solución resultante para completar un volumen total de 50 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

Ejemplo 36 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización oral de beta-estradiol

El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de beta-estradiol del ejemplo 35 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

Tabla 10

Intensidad - ponderada				
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
2162016EST	16.43	0.20	19.90	10.40

5

Ejemplo 37 - Preparación de sistema de suministro de pulverización de 2 mg/ml de ampicilina sódica

Se disolvieron 100 mg de ampicilina en 2 ml de agua desionizada a temperatura ambiente. Se precalentaron 7.5 g de Cremophor RH40 a 60°C. Se añadieron 500 µl de ácido caprílico y 2.5 g de glicerina a la solución de Cremophor RH40 y se agitó hasta homogeneidad. La solución de ampicilina se añadió a la solución de Cremophor RH40, ácido caprílico y glicerina. Se añadió agua precalentada a 50°C a la solución resultante para completar un volumen total de 50 ml. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba.

10

Ejemplo 38 - Análisis del tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización oral de ampicilina

El tamaño de partículas del sistema de suministro de pulverización de ampicilina del ejemplo 37 se determinó usando un Malvern Zetasizer.

15 Tabla 11

Intensidad - ponderada				
Muestra ID	Resultados acumulados		Resultados de mínimos cuadrados no negativos (NNLS)	
	Z-Promedio (nm)	PDI	Pico 1 (nm)	Pico 1 anchura (nm)
2162016AMP	12.85	0.09	14.15	4.551

Ejemplo 39 - Sistema de suministro de pulverización transdérmico de aceite de semilla de cáñamo

Se añadieron 10.35 mg de aceite de semilla de cáñamo (3.0026% en peso) a 77.00 mg de Kolliphor (EL) calentado a 70°C. Se añadieron 32.00 mg de glicerol calentado. Después, se añadió una solución acuosa que contenía 0.40 mg de ácido cítrico, 2.44 mg de fenoxietanol y 1.75 mg de alantoína disueltos en 73.587 g de agua. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.149 g/ml y un pH de aproximadamente 5.5.

20

Ejemplo 40 - Preparación industrial de un sistema de suministro de pulverización transdérmico de aceite de semilla de cáñamo al 3%

La pulverización transdérmica de aceite de semilla de cáñamo del ejemplo 39 se preparó como un lote a gran escala de fabricación como sigue:

25

1. En un recipiente con camisa adecuado, el Kolliphor EL se calentó a ~70°C.

2. Se añadió aceite de semilla de cáñamo y se agitó hasta ser transparente.

3. Se añadió glicerina calentada a ~70°C y se agitó hasta ser homogénea.

4. En un recipiente de calentamiento separado, se calentó agua a ~70°C.

30 5. Se añadió fenoxietanol al agua caliente y se agitó hasta que se disolvió completamente.

6. Se añadió alantoína al agua caliente y se agitó hasta que se disolvió completamente.

7. Se añadió ácido cítrico al agua caliente y se agitó hasta que se disolvió completamente.

8. La solución de agua calentada se añadió lentamente a la mezcla de Kolliphor EL, aceite de semilla de cáñamo y glicerina. La solución resultante era ligeramente turbia.

9. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba. La solución se volvió transparente a medida que se acercaba a temperatura ambiente.

10. El pH resultante era ~5.5.

Ejemplo 41 - Sistema de suministro de pulverización transdérmica de vitamina A al 1% y zinc

- 5 Se añadieron 1.120 g de propionato de vitamina A (0.9614% en peso) a 42.00 mg de Kolliphor (EL) calentado a 70°C. Se añadieron 32500 mg de glicerol calentado. Después, se añadió una solución acuosa que contenía 0.43 mg de zinc, 0.40 mg de ácido cítrico, 2.45 mg de fenoxietanol y 1.75 mg de alantoína disueltos en 74.691 g de agua. La composición de micelas transparente resultante tenía una densidad relativa de 1.165 g/ml y un pH de aproximadamente 5.5.

10 Ejemplo 42 - Preparación industrial de vitamina A y sistema de suministro de pulverización transdérmica de zinc

La pulverización transdérmica de vitamina A y zinc del ejemplo 41 se preparó como un lote a gran escala de fabricación como sigue:

1. En un recipiente con camisa adecuado, el Kolliphor EL se calentó a ~70°C.
2. Se añadió aceite de propionato de vitamina A y se agitó hasta ser transparente.
- 15 3. Se añadió glicerina calentada a ~70°C y se agitó hasta ser homogénea.
4. En un recipiente de calentamiento separado, se calentó agua a ~70°C.
5. Se añadió gluconato de zinc al agua caliente y se agitó hasta que se disolvió completamente.
6. Se añadió fenoxietanol al agua caliente y se agitó hasta que se disolvió completamente.
7. Se añadió alantoína al agua caliente y se agitó hasta que se disolvió completamente.
- 20 8. Se añadió ácido cítrico al agua caliente y se agitó hasta que se disolvió completamente.
9. La solución de agua calentada se añadió lentamente a la mezcla de Kolliphor EL, propionato de vitamina A y glicerina. La solución resultante era ligeramente turbia.
10. La solución resultante se dejó enfriar mientras se agitaba. La solución se volvió transparente a medida que se acercaba a temperatura ambiente.
- 25 11. Se añadió agua adicional si era necesario hasta la concentración final requerida de 1.165 g/ml de vitamina A.
11. El pH resultante era ~5.5.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro transmucosa y/o transdérmico que comprende una composición de micelas, comprendiendo la composición de micelas:
 - al menos un tensioactivo, en donde el al menos un tensioactivo es un tensioactivo no iónico que tiene un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de 12 a 16;
 - al menos un poliol;
 - al menos un agente activo;
 - al menos un aceite; y
 - agua, en donde la relación de agua al al menos un agente activo, al menos un tensioactivo no iónico y al menos un poliol es de 4:1 a 1:1 en peso; y
 - en donde la composición de micelas tiene una viscosidad de 0.005 Pa.s (5 cP) a 0.035 Pa.s (35 cP) cuando se mide a 25°C en un viscosímetro Brookfield (husillo nº 1 a 20 rpm), y un tamaño medio de partículas de 5 nm a 200 nm.
2. El sistema de suministro de la reivindicación 1, en donde el sistema de suministro se administra a través de la mucosa oral o nasal.
3. El sistema de suministro de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el al menos un aceite se selecciona de oleato de etilo, linoleato de etilo, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico y ácido láurico, o una combinación de los mismos.
4. El sistema de suministro de la reivindicación 3, en donde el al menos un aceite es un aceite natural o deriva de un aceite natural, en donde el aceite natural es opcionalmente aceite de coco, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de limón o aceite de girasol, o un combinación de los mismos.
5. El sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el al menos un tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en un aceite de ricino polietoxilado, monolaurato de sorbitán polioxi-etilenado, monooleato de sorbitán polioxi-etilenado, succinato de tocoferilo y polietilenglicol y mezclas de los mismos.
6. El sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el al menos un tensioactivo no iónico se obtiene haciendo reaccionar aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado con óxido de etileno.
7. El sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el al menos un tensioactivo no iónico comprende ricinoleato de glicerol y polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, polietilenglicoles libres, glicerol etoxilado, polietilenglicol hidroxistearato de glicerol, ésteres poliglicólicos de ácido graso y glicerol o polietilenglicoles.
8. El sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el al menos un poliol se selecciona del grupo que consiste en glicerol y propilenglicol.
9. El sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un disolvente no acuoso o una mezcla de un disolvente no acuoso y agua.
10. El sistema de suministro de la reivindicación 1, en donde el al menos un agente activo se proporciona en una solución de alcohol y aceite.
11. El sistema de suministro de la reivindicación 1, en donde el al menos un agente activo se selecciona de: una vitamina, opcionalmente seleccionada de vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K y combinaciones de las mismas; un mineral, opcionalmente seleccionado de zinc, calcio, cromo, cobre, hierro, magnesio, manganeso, fósforo y potasio; una hormona, opcionalmente seleccionada de melatonina, testosterona, insulina, progesterona y estrógeno; un aminoácido; un péptido; un ácido graso; un antioxidante, opcionalmente coenzima Q10; un extracto de planta, que opcionalmente comprende resveratrol, un extracto de cannabis o uno o más cannabinoides; un nutracéutico; una estatina, opcionalmente una estatina soluble en grasa tal como atorvastatina cálcica o una estatina soluble en agua tal como rosuvastatina cálcica; un agente inmunosupresor; un antibiótico; un sedante; un esteroide; un inhibidor de la bomba de protones (PPI); un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS); un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA); y combinaciones de los mismos.
12. El sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además al menos un sabor, al menos un acidulante, al menos un conservante o al menos un edulcorante.
13. El sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la relación del al menos un agente activo al al menos un tensioactivo no iónico es de 1:5 a 1:15 en peso, y/o la relación del al menos un tensioactivo no iónico al al menos un poliol es de 2:1 a 1.5:1 en peso.

14. Un sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar en un método para prevenir y/o reducir el colesterol en sangre en un sujeto, en donde el agente activo en el sistema de suministro es una estatina.

15. Un sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar en un método para tratar la dislipidemia en un sujeto, en donde el agente activo en el sistema de suministro es una estatina.

5 16. Un sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad cardiovascular en un sujeto, en donde el agente activo en el sistema de suministro es una estatina.

17. Un sistema de suministro de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar en un método para tratar la diabetes, para regular los niveles de glucosa en sangre y/o para prevenir o tratar la hiperglucemia en un sujeto, en donde el agente activo en el sistema de suministro es insulina.