República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020022077-9 A2

(22) Data do Depósito: 03/05/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 02/02/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES DE CAROTENOIDES E SEUS USOS

(51) Int. Cl.: A61K 31/01; A61K 47/22; A61K 47/24.

(30) Prioridade Unionista: 03/05/2018 US 62/666.699; 22/02/2019 US 62/809.123.

(71) Depositante(es): L.E.A.F. HOLDINGS GROUP LLC.

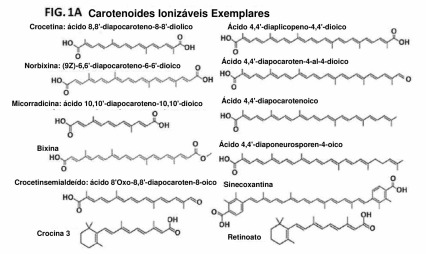
(72) Inventor(es): CLET NIYIKIZA; VICTOR MANDLA MOYO; BOLIN GENG; ZHENGHONG XU; KANIZ KHALIFA; GWANGSEONG KIM.

(86) Pedido PCT: PCT US2019030625 de 03/05/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/213538 de 07/11/2019

(85) Data da Fase Nacional: 28/10/2020

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES DE CAROTENOIDES E SEUS USOS. São fornecidas neste documento composições farmacêuticas que compreendem carotenoides, incluindo lipossomas que encapsulam carotenoides, incluindo carotenoides ionizáveis, tais como a trans-crocetina. As composições fornecidas possuem usos no tratamento de doenças, distúrbios e condições associadas a, sem limitação, infecção, endotoxemia, inflamação, sepse, isquemia, hipóxia, choque, acidente vascular cerebral, lesão pulmonar, cicatrização de feridas, lesão traumática, lesão de reperfusão, doença cardiovascular, doença renal, doença hepática, doença inflamatória, doença metabólica, distúrbios pulmonares, distúrbios relacionados ao sangue e doenças hiperproliferativas, tais como câncer. Métodos de produção, administração e uso das composições farmacêuticas também são fornecidos.



“COMPOSIÇÕES DE CAROTENOIDES E SEUS USOS”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica a prioridade dos Pedidos Provisórios US Nº 62/666.699 depositado em 3 de maio de 2018 e 62/809.123 depositado em 22 de fevereiro de 2019, cada um dos quais está incorporado neste documento em sua totalidade.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] Em condições normais, bactérias e toxinas relacionadas (endotoxemia) não devem ser encontradas rotineiramente no sangue de seres humanos saudáveis. Há, no entanto, um reconhecimento crescente de que as bactérias entram na corrente sanguínea, sob certas condições, de fontes como o intestino (síndrome do intestino poroso) ou a interface da gengiva do dente (principalmente em pacientes com má saúde gengival). As consequências desse processo conhecido como translocação bacteriana são um estado de bacteremia crônica (bactérias) na corrente sanguínea. A translocação bacteriana leva à bacteremia crônica que libera endotoxinas, como lipopolissacarídeos bacterianos, LPS que dá origem à endotoxemia crônica de baixo grau e ao estado inflamatório crônico resultante. Essa inflamação crônica de baixo grau associada à translocação bacteriana tem sido associada à patogênese de muitas doenças.

[0003] Uma forma mais grave de endotoxemia está associada à sepse, uma condição médica com risco de vida, causada pela resposta inflamatória desregulada do hospedeiro à infecção. A sepse é um problema global de saúde que atinge cerca de 30 milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano. A taxa de mortalidade por sepse é de aproximadamente 40% em adultos. A sepse surge quando a tentativa do corpo de combater uma infecção resulta na danificação de tecidos e órgãos pelo sistema imunológico. Essa resposta descontrolada, normalmente projetada para proteger o corpo, causa inflamação generalizada, vazamento de vasos sanguíneos e coagulação sanguínea anormal, resultando em danos aos órgãos. Em casos graves, a

pressão arterial cai, ocorrem falências de múltiplos órgãos e o paciente pode morrer rapidamente de choque séptico.

[0004] A gestão da sepse é um desafio clínico complicado e não atendido, que requer o reconhecimento precoce e gestão da infecção, problemas hemodinâmicos e outras disfunções orgânicas. A infecção subjacente da sepse é tratada com antimicrobianos, mais comumente agentes antibacterianos, antivirais e antifúngicos de amplo espectro. As diretrizes atuais de tratamento para a gestão dos problemas hemodinâmicos associados à sepse e choque séptico recomendam o uso de vasopressores, com norepinefrina como terapia de primeira linha.

[0005] Apesar dessas medidas discutidas acima, a sepse continua sendo uma grande causa de morte e ainda há uma grande necessidade de novos tratamentos para a sepse e suas condições médicas associadas. Uma observação é que a maioria dos tratamentos voltados para a sepse tende a abordar o tratamento da infecção e dos sistemas de órgãos individuais, e não o tratamento das principais causas fisiopatológicas da sepse. Uma abordagem alternativa seria abordar os mecanismos subjacentes da sepse, além de tratar a infecção concomitante.

[0006] A sepse, junto com muitas outras condições médicas, está associada à privação de oxigênio (hipóxia). As principais causas de morte em todo o mundo estão relacionadas, até certo ponto, à hipóxia. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, doenças respiratórias crônicas e agudas. Além disso, a hipóxia é uma característica comum de muitos tipos de câncer e leva à resistência à radioterapia, quimioterapia e potencialmente à imunoterapia. Pré-clinicamente, a reversão da hipóxia no câncer foi associada a uma resposta melhorada ao tratamento. Isso sugere que as estratégias clínicas para reverter a hipóxia podem resultar em melhores resultados no câncer.

[0007] Os carotenoides são uma classe de pigmentos solúveis em lipídios naturais encontrados principalmente em plantas, onde funcionam como

pigmentos acessórios e conferem proteção ao tecido por meio de sua capacidade de suprimir o oxigênio singleto e as espécies de radicais livres. Os carotenoides são conhecidos por terem propriedades antioxidantes e, consequentemente, fornecem vários efeitos benéficos à saúde, incluindo a redução dos riscos potenciais de doenças cardiovasculares, cânceres e desaceleração e/ou reversão dos efeitos degenerativos do envelhecimento em várias atividades fisiológicas humanas. No entanto, os carotenoides são tipicamente compostos muito lipofílicos e o uso clínico de muitos carotenoides é limitado por sua instabilidade e baixa biodisponibilidade.

[0008] A crocetina é um carotenoide com propriedades antioxidantes e moderadamente solúvel em água. Quimicamente, a crocetina é uma molécula apocarotenoide de 20 carbonos contendo sete ligações duplas e um grupo ácido carboxílico em cada extremidade. Foi relatado que a administração de trans-crocetina (ácido livre), e seu trans-crocetinato de sal de sódio em formulações farmacêuticas de forma livre (por exemplo, não encapsulada) oferece uma promessa no tratamento de condições causadas por hipóxia, isquemia e outras condições médicas. No entanto, nenhum dos dois demonstrou eficácia terapêutica clínica. Em parte, isso se deve ao fato de que as formulações de trans-crocetina e seu sal de sódio, trans-crocetinato de sódio, têm sido limitadas, até o momento, pela instabilidade, baixa biodisponibilidade e meia-vida curta.

[0009] Tendo em vista os benefícios para a saúde conferidos pelos carotenoides e a baixa biodisponibilidade e instabilidade descritas acima, há uma necessidade de fornecer composições farmacêuticas compreendendo carotenoides com biodisponibilidade e estabilidade melhoradas. As composições e métodos fornecidos abordam as deficiências dos carotenoides descritos acima. Estas composições e métodos ajudarão ainda a superar as limitações das abordagens terapêuticas atuais para estados de doença ligados a endotoxemia e hipóxia, bem como outras necessidades médicas não atendidas. As composições têm aplicações como agentes únicos e em

combinação com outras terapias.

BREVE SUMÁRIO

[0010] A divulgação fornece composições farmacêuticas compreendendo carotenoides, incluindo lipossomas que encapsulam carotenoides, como trans-crocetina, trans-norbixina e sais dos mesmos. As composições fornecidas têm usos no tratamento de doenças e distúrbios e condições associadas a, sem limitação, infecção, inflamação, sepse, isquemia, hipóxia, choque, acidente vascular cerebral, lesão, doença cardiovascular, doença renal, doença hepática, doença inflamatória, doença metabólica, distúrbios pulmonares, distúrbios relacionados ao sangue e doenças hiperproliferativa, tais como câncer. Métodos de produção, administração e uso das composições farmacêuticas também são fornecidos, assim como kits contendo as composições.

[0011] As composições farmacêuticas divulgadas fornecem a distribuição melhorada de carotenoides, incluindo Carotenoides de Polieno ionizáveis, tais como trans-crocetina, com farmacocinética e biodistribuição fracas. A divulgação também fornece composições de lipossomas que exibem altas eficiências de encapsulação (>98%), altas razões de droga para lipídios e/ou retenção de droga melhorada. As composições farmacêuticas fornecidas têm usos no tratamento de doenças e distúrbios e condições associadas a, sem limitação, infecção, inflamação, sepse, isquemia, hipóxia, anemia, trauma, lesão, acidente vascular cerebral, choque, diabetes, cicatrização de feridas, lesão (por exemplo, lesão de reperfusão, lesão neural, lesão renal, lesão hepática e lesão pulmonar) e doenças hiperproliferativas, tais como câncer, bem como condições associadas ao tratamento dessas doenças e distúrbios (por exemplo, anemia, neutropenia e imunossupressão). Métodos de produção, administração e uso das composições também são fornecidos.

[0012] Em algumas modalidades, a divulgação fornece:

[1] uma composição farmacêutica que compreende um sal de carotenoide ionizável com a fórmula: Carotenoide de Polieno-Q, em que,

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

Q é um contraíon multivalente;

[2] uma composição farmacêutica que compreende um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- R_1-Carotenoide de Polieno-R_2 -Q, em que,

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis;

R_1 e R_2 são grupos ionizáveis por exemplo, o mesmo grupo ionizável ou grupos ionizáveis diferentes; e

Q é um contraíon multivalente;

[3] a composição farmacêutica de acordo com [1] ou [2], em que o Carotenoide de Polieno compreende 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis aniônicos;

[4] a composição farmacêutica, de acordo com [3], em que o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável aniônico selecionado dentre: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato, um grupo fosfato e um grupo hidroxamato;

[5] a composição farmacêutica, de acordo com [1] ou [2], em que o Carotenoide de Polieno compreende 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis catiônicos (por exemplo, um grupo amina primária, secundária ou terciária, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina, ou um grupo imidazol);

[6] uma composição farmacêutica que compreende um sal de

carotenoide ionizável com a fórmula: Q-trans-crocetina-Q, em que,

Q é um contraíon multivalente;

[7] uma composição farmacêutica que compreende um sal de carotenoide ionizável com a fórmula: Q-norbixina-Q, em que,

Q é um contraíon multivalente;

[8] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[7], em que o contraíon multivalente (Q) é um cátion multivalente (por exemplo, um cátion bivalente, como um cátion metálico bivalente ou um cátion orgânico bivalente, ou um cátion trivalente, como Fe^{3+});

[9] a composição farmacêutica, de acordo com [8], em que o cátion multivalente é pelo menos um cátion bivalente selecionado dentre Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} e Fe^{2+}, um cátion orgânico bivalente, como diamina protonada, ou um cátion trivalente, como Fe^{3+};

[10] a composição farmacêutica, de acordo com [6], em que compreende trans-crocetinato de magnésio (MTC) ou trans-crocetinato de cálcio (CTC);

[11] a composição farmacêutica, de acordo com [7], que compreende trans-norbixinato de magnésio (MTN) ou trans-norbixinato de cálcio (CTN);

[12] um veículo de liberação que compreende a composição farmacêutica de acordo com qualquer um dentre [1]-[11];

[13] o veículo de liberação, de acordo com [12], que é um lipossoma;

[14] uma composição farmacêutica que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Carotenoide de Polieno-Q, em que,

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

Q é (i) um contraíon multivalente ou (ii) um contraíon monovalente;

[15] uma composição farmacêutica que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- R_1-Carotenoide de Polieno-R_2 -Q, em que

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis;

R_1 e R_2 são grupos ionizáveis por exemplo, o mesmo grupo ionizável ou grupos ionizáveis diferentes; e

Q é (i) um contraíon multivalente ou (ii) um contraíon monovalente;

[16] a composição farmacêutica, de acordo com [14] ou [15], em que o Carotenoide de Polieno compreende grupos ionizáveis aniônicos;

[17] a composição farmacêutica, de acordo com [16], em que o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável aniônico selecionado dentre: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato, um grupo fosfato e um grupo hidroxamato;

[18] a composição farmacêutica, de acordo com [14] ou [15], em que o Carotenoide de Polieno compreende grupos ionizáveis catiônicos (por exemplo, um grupo amina primária, secundária ou terciária, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina, ou um grupo imidazol),

[19] uma composição farmacêutica que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q-trans-crocetina-Q, em que,

Q é (i) um contraíon de cátion multivalente ou (ii) um cátion monovalente;

[20] uma composição farmacêutica que compreende um

lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula: Q-trans-norbixina-Q, em que,

Q é (i) um contraíon de cátion multivalente ou (ii) um cátion monovalente;

[21] uma composição farmacêutica que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- R_3-Carotenoide de Polieno-R_4 -Q, em que,

o Carotenoide de Polieno compreende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas, opcionalmente substituídas por 1 a n substituições de metil ou alquil inferior C1-C3, em que n = 1 a 4; e

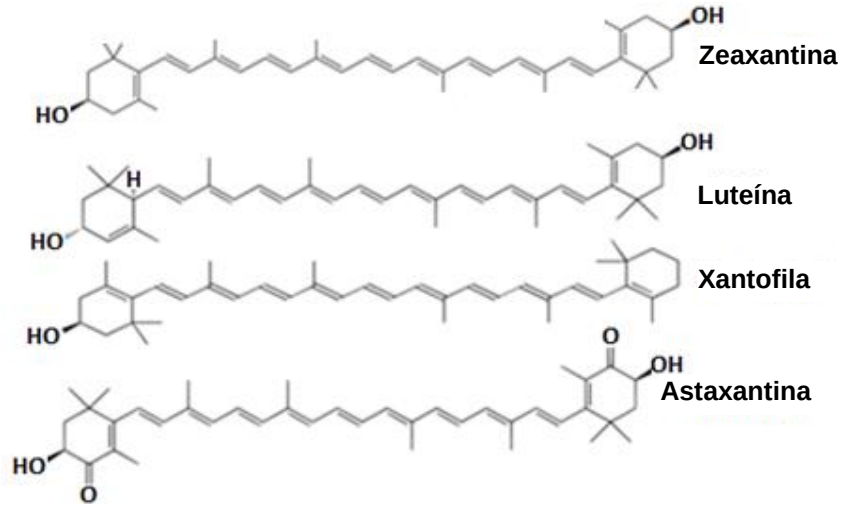
R3 e/ou R4 é um grupo monocíclico e/ou polar (por exemplo, o mesmo grupo monocíclico e/ou polar ou grupos diferentes); e

Q é (i) um contraíon multivalente ou (ii) um contraíon monovalente;

[22] uma composição farmacêutica que compreende um lipossoma que encapsula carotenoide com dois grupos polares ligados, que podem ser grupos polares iguais ou diferentes, e que possui a fórmula:

QA-Carotenoide de Polieno-AQ, em que,

o Carotenoide de Polieno compreende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas, opcionalmente substituídas por 1 a n substituições de metil ou alquil inferior C1-C3, em que n = 1 a 4; e QA, juntos, e AQ, juntos, são um grupo funcional monocíclico (por exemplo, grupos funcionais monocíclicos iguais ou diferentes), opcionalmente selecionados de um grupo funcional monocíclico presente em astaxantina, luteína, xantofila e zeaxantina;



[23] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [14]-[21] ou em que Q é um contraíon multivalente (por exemplo, um cátion multivalente, tal como um cátion metálico bivalente ou um cátion orgânico bivalente);

[24] a composição farmacêutica, de acordo com [23], em que Q é pelo menos um cátion bivalente selecionado dentre Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} e Fe^{2+}, um cátion orgânico bivalente, como diamina protonada, ou um cátion trivalente, como Fe^{3+};

[25] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [14]-[21], em que Q é um contraíon monovalente (por exemplo, um cátion metálico monovalente ou um cátion orgânico monovalente);

[26] a composição farmacêutica, de acordo com [25], em que Q é pelo menos um contraíon monovalente selecionado dentre NH_4^+, Na^+, Li^+ e K^+, ou um cátion orgânico monovalente, tal como amina protonada;

[27] a composição farmacêutica, de acordo com [19], em que compreende trans-crocetinato de magnésio (MTC) ou trans-crocetinato de cálcio (CTC);

[28] a composição farmacêutica, de acordo com [20], que compreende trans-norbixinato de magnésio (MTN) ou trans-norbixinato de cálcio (CTN);

[29] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[28], em que a razão de carotenoide ionizável/lipídio é de 1 para 1000 g/M, cerca de 10 para 150 g/mol, cerca de 20 para 100 g/mol, ou qualquer intervalo entre eles;

[30] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[29], em que os lipossomas compreendem pelo menos de 0,1% a 97% de peso em peso (p/p) de carotenoide ionizável, ou qualquer intervalo entre eles;

[31] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[30], em que o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm, ou 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles;

[32] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[31], em que o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais;

[33] a composição farmacêutica, de acordo com [32], em que os componentes lipossomais compreendem pelo menos um dentre um lipídio aniônico, um lipídio catiônico e um lipídio neutro;

[34] a composição farmacêutica, de acordo com [32] ou [33], em que os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado dentre: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida;

[35] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[34], em que o lipossoma compreende um fosfolipídio oxidado, tal como um OxPAPC;

[36] a composição farmacêutica, de acordo com [35], em que o OxPAPC é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados completos e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos portando grupos omega-aldeído ou ômega-carboxila;

[37] a composição farmacêutica, de acordo com [35], em que o lipossoma compreende OxPAPC selecionado dentre HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, 1-palmitoil-2-(5,6-epoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-ciclo-pentenona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-4-fosfocolina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadecil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fosfocolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfo-colina; ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano;

[38] a composição farmacêutica, de acordo com [37], em que o lipossoma compreende PGPC;

[39] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[38], em que o lipossoma compreende de 0% a 100%, 0,1% a 30%, 1% a 25%, 5% a 20%, ou 7% a 15% de OxPAPC (por exemplo, cerca de 10% OxPAPC), ou qualquer intervalo entre eles;

[40] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[39], em que o lipossoma compreende HSPE, colesterol, PEG-DSPE-2000 e OxPAPC em uma razão molar de 2 para 5: 1 para 4: 0,01 para 0,3: 0,05 para 1,5;

[41] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[40], em que o lipossoma é peguilado;

[42] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[41], em que um ou mais componentes lipossomais compreendem ainda um estabilizador estérico;

[43] a composição farmacêutica, de acordo com [42], em que o estabilizador estérico é pelo menos um selecionado do grupo consistindo em polietilenoglicol (PEG); poli-L-lisina (PLL); monossialogangliosídeo (GM1); poli(vinilpirrolidona) (PVP); poli(acrilamida) (PAA); poli(2-metil-2-oxazolina);

poli(2-etil-2-oxazolina); fosfatidil poliglicerol; poli[N-(2-hidroxipropil)metacrilamida]; poli-N-vinilpirrolidonas anfifílicas; polímero à base de L-aminoácido; oligoglicerol, copolímero contendo polietilenoglicol e óxido de polipropileno, Poloxâmero 188 e álcool polivinílico;

[44] a composição farmacêutica, de acordo com [43], em que o estabilizador estérico é PEG e o PEG tem um número de peso molecular médio (Mn) de 200 a 5000 Daltons;

[45] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[44], em que o lipossoma é aniônico ou neutro;

[46] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[44], em que o lipossoma tem um potencial zeta de -150 a 150 mV, ou de -50 a 50 mV, ou qualquer intervalo entre eles;

[47] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[45], em que o lipossoma tem um potencial zeta menor ou igual a zero (por exemplo, de -150 a 0, ou de -50 a 0 mV, ou qualquer intervalo entre eles);

[48] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[47], em que o lipossoma tem um potencial zeta maior que 0 (por exemplo, de 0,2 a 150 mV, ou de 1 a 50 mV, ou qualquer intervalo entre eles);

[49] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[45], ou [48], em que o lipossoma é catiônico;

[50] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[49], em que compreende ainda um carreador farmaceuticamente aceitável;

[51] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[50], que compreende um agente de tonicidade, tal como dextrose, manitol, glicerina, cloreto de potássio ou cloreto de sódio, opcionalmente, em uma concentração superior a 0,1%, ou em uma concentração de 0,3% a 2,5%, ou qualquer intervalo entre elas;

[52] a composição farmacêutica, de acordo com [51], que

compreende trealose ou dextrose;

[53] a composição farmacêutica, de acordo com [52], em que contém de 1% a 50% de trealose;

[54] a composição farmacêutica, de acordo com [51], que contém dextrose, opcionalmente de 1% a 50% de dextrose;

[55] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[54], que contém 5% de dextrose em uma solução tamponada com HEPES;

[56] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[55], que compreende um tampão, tal como Salina Tamponada com HEPES (HBS) ou similar, em uma concentração de 1 a 200 mM e um pH de 2 a 8, ou quaisquer intervalos entre eles;

[57] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[56], em que o carreador farmaceuticamente aceitável compreende uma concentração total de sais de acetato metálico multivalente, tais como acetato de magnésio ou acetato de cálcio de 0,1 mM a 2000 mM, ou de 50 mM a 500 mM, ou qualquer intervalo entre eles;

[58] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[57], que tem um pH de 5-8, ou um pH de 6-7, ou qualquer intervalo entre eles;

[59] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[58], em que o lipossoma compreende menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000 ou menos de 5.000 moléculas de carotenoide ionizável;

[60] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[59], em que o lipossoma compreende 10 e 100.000, 100 e 10.000 ou 500 e 5.000 moléculas do carotenoide ionizável, ou qualquer intervalo entre elas;

[61] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [13]-[60], em que o lipossoma compreende ainda uma fração de direcionamento e em que a fração de direcionamento tem uma afinidade

específica por um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse;

[62] a composição farmacêutica, de acordo com [61], em que a fração de direcionamento é ligada ao PEG e/ou ao exterior do lipossoma, opcionalmente, em que a fração de direcionamento é ligada ao PEG e/ou ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente;

[63] a composição farmacêutica, de acordo com [61] ou [62], em que a fração de direcionamento é um polipeptídeo;

[64] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [61]-[63], em que a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação a antígeno de um anticorpo;

[65] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [61]-[64], em que a fração de direcionamento se liga ao antígeno de superfície com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) em um intervalo de 50×10^{-12} a 10×10^{-6} conforme determinado usando a análise por BIACORE®;

[66] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [61]-[65], em que a fração de direcionamento se liga especificamente a um ou mais receptores de folato selecionados dentre: receptor alfa de folato (FR-α), receptor beta de folato (FR-β) e receptor delta de folato (FR-δ);

[67] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [61]-[66], em que a fração de direcionamento compreende um ou mais selecionados dentre: um anticorpo, um anticorpo humanizado, um fragmento de ligação a antígeno de um anticorpo, um anticorpo de cadeia única, um anticorpo de domínio único, um anticorpo biespecífico, um anticorpo sintético, um anticorpo peguilado e um anticorpo multimérico;

[68] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [62]-[67], em que cada lipossoma peguilado compreende de 1 a 1000, de 50 a 750, de 100 a 500, ou de 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas;

[69] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um

dentre [13]-[67], que compreende ainda um ou mais dentre um FABP, um agente imunoestimulador, um agente imunossupressor, um marcador detectável e uma maleimida, em que o FABP, o agente imunoestimulador, o agente imunossupressor, o marcador detectável ou a maleimida está ligada ao referido PEG ou ao exterior do lipossoma;

[70] a composição farmacêutica, de acordo com [69], que compreende pelo menos um agente imunoestimulante selecionado dentre: um agente imunoestimulante proteico; um agente imunoestimulante de ácido nucleico; um agente imunoestimulante químico; um hapteno; e um adjuvante;

[71] a composição farmacêutica, de acordo com [69] ou [60], em que o agente imunoestimulante é pelo menos um selecionado dentre: uma fluoresceína; um isotiocianato de fluoresceína (FITC); um DNP; um beta glucano; um beta-1,3-glucano; um beta-1,6-glucano; uma resolvina (por exemplo, uma resolvina D, tal como Dn-6DPA ou Dn-3DPA, uma Resolvina E, ou uma resolvina de série T); e um agente modulador de receptor tipo Toll (TLR), tal como uma lipoproteína de baixa densidade oxidada (por exemplo, OXPAC, PGPC), ou um lipídio tipo eritoran (por exemplo, E5564);

[72] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [69]-[71], que compreende FABP;

[73] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [69]-[72], que compreende ainda um hapteno;

[74] a composição farmacêutica, de acordo com [73], em que o hapteno compreende um ou mais dentre fluoresceína ou Beta 1,6-glucano;

[75] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[74], que compreende ainda pelo menos um crioprotetor selecionado do grupo consistindo em manitol; trealose; sorbitol; e sacarose;

[76] uma composição direcionada que compreende a composição farmacêutica de acordo com qualquer um dentre [1]-[75];

[77] uma composição lipossomal não direcionada que compreende a composição farmacêutica de acordo com qualquer um dentre

[13]-[60] ou [69]-[75];

[78] a composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[77], para uso no tratamento de uma doença ou condição em um sujeito;

[79] uso da composição farmacêutica, de acordo com qualquer um dentre [1]-[78], na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença em um sujeito;

[80] um método para tratar ou prevenir uma doença em um sujeito em necessidade de tal tratamento ou prevenção, em que o método compreende a administração da composição farmacêutica de acordo com qualquer um dentre [1]-[79], ao sujeito;

[81] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição está associada à endotoxemia;

[82] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é sepse;

[83] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que o sujeito é uma vítima de queimaduras;

[84] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é uma infecção (por exemplo, uma infecção bacteriana, tal como uma infecção por *P. aeruginosa*, uma infecção por *S. aureus* (por exemplo, MRSA) ou uma condição associada às mesmas, ou uma infecção enterocócica (por exemplo, VRE), uma infecção fúngica (por exemplo, uma infecção tipo candidíase (por exemplo, candidíase invasiva) ou uma condição associada às mesmas, ou uma infecção parasitária ou uma condição associada à mesma, tal como malária (ou uma condição associada, tal como malária cerebral, anemia severa, acidose, insuficiência renal aguda e ARDS), esquistossomose e

tripanossomíase humana africana, e condições associadas às mesmas; uma infecção viral ou uma condição associada à mesma, tal como Ebola, Dengue e Marburg (ou uma condição associada, tal como influenza, sarampo e uma febre hemorrágica viral)

[85] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é bacteremia;

[86] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é uma doença ou condição hepática (por exemplo, cirrose, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH); doença hepática alcoólica, lesão hepática aguda e cirrose hepática);

[87] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é uma doença ou condição pulmonar (por exemplo, síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS), fibrose pulmonar, hemorragia pulmonar, lesão pulmonar, câncer de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e outros distúrbios respiratórios);

[88] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é doença renal (por exemplo, medicação com lipopolissacarídeos ou lesão renal aguda induzida por toxina (AKI) e doença renal em fase terminal);

[89] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é um distúrbio autoimune (por exemplo, psoríase, fibrose cística e artrite reumatoide);

[90] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é esclerose (por exemplo, esclerose sistêmica);

[91] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de

acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que o sujeito é um paciente em estado crítico;

[92] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79] ou método, de acordo com [80], em que o sujeito está em risco de desenvolver sepse;

[93] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é uma doença endotoxêmica de baixo grau;

[94] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é inflamação (por exemplo, inflamação sistêmica, inflamação de baixo grau, inflamação aguda e doença inflamatória crônica);

[95] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é doença inflamatória intestinal (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa);

[96] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que o sujeito é imunocomprometido;

[97] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que os sujeitos recebem quimioterapia e/ou são imunossuprimidos (por exemplo, pacientes neutropênicos febris);

[98] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é uma doença metabólica;

[99] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é resistência à insulina;

[100] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de

acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é diabetes ou uma condição associada, tal como gangrena, necrose diabética, neuropatia diabética e doença vascular diabética (por exemplo, doença microvascular, tal como retinopatia e nefropatia e úlceras diabéticas);

[101] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é diabetes tipo 2;

[102] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é uma doença cardiovascular (por exemplo, doença arterial coronariana, tal como infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, parada cardiorrespiratória, hipertensão, hipertensão arterial pulmonar, aterosclerose, doença arterial obstrutiva, doença de Raynaud, doença vascular periférica, outras vasculopatias, tal como doença de Buerger, artrite de Takayasu e síndrome pós-parada cardiorrespiratória (PCAS), insuficiência venosa crônica, doença cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, úlceras cutâneas crônicas);

[103] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é caracterizada por isquemia ou hipóxia (por exemplo, lesão de isquemia-reperfusão, isquemia cerebral transitória, isquemia-reperfusão cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico, traumatismo cranioencefálico, enxaqueca (por exemplo, um distúrbio de enxaqueca crônica ou enxaqueca severa), isquemia gastrointestinal, doença renal, embolia pulmonar, insuficiência respiratória aguda, síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, emergências obstétricas para reduzir a comorbidade perinatal (tal como pré/eclâmpsia e condições que levam à paralisia cerebral), infarto do miocárdio, isquemia mesentérica aguda ou dos membros inferiores, cirrose cardíaca, doença vascular periférica crônica, insuficiência cardíaca congestiva, estenose aterosclerótica, anemia, trombose, embolia, degeneração macular, uma doença

neurodegenerativa (tal como doença de Alzheimer, mal de Parkinson, ou Esclerose Lateral Amiotrófica (ALS)), apneia do sono e cirurgia ou lesão traumática);

[104] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (por exemplo, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico);

[105] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é choque (por exemplo, choque cardiogênico, choque hipovolêmico, choque séptico, choque neurogênico e choque anafilático);

[106] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição está associada à deficiência de óxido nítrico (por exemplo, doença falciforme, hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), uma anemia hemolítica, uma talassemia, outro distúrbio de hemácias, uma púrpura, tal como púrpura trombocitopênica trombótica (TTP), síndrome hemolítico-urêmica (HUS), trombocitopenia idiopática (ITP), outro distúrbio plaquetário, uma anormalidade de coagulação, tal como coagulopatia intravascular disseminada (DIC), púrpura fulminante, trombocitopenia induzida por heparina (HIT), hiperleucocitose e síndrome da hiperviscosidade, ou uma condição associada às mesmas;

[107] a composição farmacêutica, de acordo com [78], uso, de acordo com [79], ou método, de acordo com [80], em que a doença ou condição é endotoxemia, tal como a endotoxemia associada a condições como doença periodontal (por exemplo, periodontite ou inflamação das gengivas), alcoolismo crônico, tabagismo crônico, transplante, enterocolite necrosante neonatal, ou infecção de ouvido neonatal;

[108] um método de redução dos níveis sistêmicos de LPS, endotoxina e/ou outro desencadeador de inflamação sistêmica em um sujeito em necessidade, em que o método compreende a administração da

composição farmacêutica de acordo com qualquer um dentre [1]-[78], ao sujeito;

[109] o método, de acordo com qualquer um dentre [80]-[108], em que a composição farmacêutica é administrada em terapia combinada com outro agente terapêutico;

[110] um método de preparação de uma composição lipossomal, de acordo com qualquer um dentre [13]-[77], em que o método que compreende: formar uma mistura compreendendo: componentes lipossomais em solução; homogeneizar a mistura para formar lipossomas na solução; e processar a mistura para formar lipossomas contendo um carotenoide ionizável;

[111] o método, de acordo com [110], em que a etapa de processamento inclui uma ou mais etapas de: hidratação de película fina, extrusão, mistura em série, técnica de injeção de etanol, técnica de congelamento e descongelamento, evaporação de fase reversa, microfluidização dinâmica de alta pressão, mistura microfluídica, emulsão dupla, emulsão dupla liofilizada, impressão 3D, método do contator de membrana e agitação;

[112] o método, de acordo com [110] ou [111], em que referida etapa de processamento inclui uma ou mais etapas de modificação do tamanho dos lipossomas por uma ou mais das etapas de extrusão, microfluidização de alta pressão e/ou sonicação;

[113] um método de preparação de uma composição farmacêutica que compreende:

(a) preparar uma solução lipossomal contendo lipossomas em um sal de ácido fraco de um metal multivalente;

(b) adicionar um carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[7], [10] ou [11], à solução lipossomal; e

(c) manter o carotenoide ionizável na solução lipossomal por tempo suficiente para introduzir o carotenoide nos lipossomas;

[114] o método, de acordo com [113], em que o ácido fraco é um ácido orgânico (por exemplo, um ácido orgânico selecionado dentre ácido acético, ácido glucônico, ácido tartárico, ácido glutâmico, ácido cítrico, ácido fórmico e ácido glicínico);

[115] o método, de acordo com [113] ou [114], em que o metal multivalente selecionado é um metal bivalente (por exemplo, um metal bivalente selecionado dentre Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} e Fe^{2+}), ou um metal trivalente, tal como Fe^{3+};

[116] o método, de acordo com qualquer um dentre [113]-[115], em que o ácido fraco é ácido acético e o metal multivalente é Ca^{2+} ou Mg^{2+} (*isto é*, o sal de ácido fraco do metal multivalente é acetato de cálcio ou acetato de magnésio, respectivamente);

[117] uma composição farmacêutica preparada conforme o método de acordo com qualquer um dentre [109]-[115];

[118] um método de preparação de composição farmacêutica compreendendo um lipossoma que encapsula a trans-crocetina, em que o método compreende:

(a) preparar uma solução lipossomal compreendendo lipossomas e uma solução contendo um sal de ácido fraco de um metal multivalente;

(b) adicionar trans-crocetina à solução lipossomal; e

(c) manter a trans-crocetina na solução lipossomal por tempo suficiente para introduzir a trans-crocetina nos lipossomas;

[119] o método, de acordo com [118], em que o ácido fraco é um ácido orgânico (por exemplo, ácido acético, ácido glucônico, ácido tartárico, ácido glutâmico, ácido cítrico, ácido fórmico e ácido glicínico);

[120] o método, de acordo com [118] ou [119], em que o metal multivalente é um metal bivalente (por exemplo, um metal bivalente selecionado dentre Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} e Fe^{2+}), ou um metal trivalente, tal como Fe^{3+}; e/ou

[121] o método, de acordo com qualquer um dentre [118]-[120],

em que o ácido fraco é ácido acético e o metal multivalente é Ca^{2+} ou Mg^{2+}; e/ou

[122] uma composição farmacêutica preparada conforme o método de acordo com qualquer um dentre [117]-[120].

[0013] Ainda outras características e vantagens das composições e métodos descritos neste documento se tornarão mais evidentes a partir da seguinte descrição detalhada quando lida em conjunto com as figuras em anexo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS/FIGURAS

[0014] A FIG. 1A, FIG. 1B, FIG. 1C e FIG. 1D, representam os Carotenoides de Polieno ionizáveis exemplares das composições farmacêuticas fornecidas.

[0015] FIG. 2. Estabilidade do lipossoma trans-crocetinato de cálcio (CTC-LP) a 4°C durante 6 meses. Os artigos de teste de CTC-LP contêm razões droga/lipídio (D/L) de 80, 60 e 40. Cada artigo de teste de CTC-LP mostrou lixiviação insignificante (mudança na razão D/L) durante o período de avaliação de 6 meses.

[0016] FIG. 3. Reprodutibilidade do lote de CTC lipossomal. Quatro lotes de CTC lipossomal foram reproduzíveis e estáveis a 4°C, até pelo menos 7 meses.

[0017] FIG. 4. Estabilidade do lipossoma trans-crocetinato de magnésio (MTC-LP) a 4°C durante 6 meses. Os artigos de teste de MTC-LP contêm razões droga/lipídio (D/L) de 80, 60 e 40. Cada artigo de teste de MTC-LP mostrou lixiviação insignificante (mudança na razão D/L) durante o período de avaliação de 2 meses.

[0018] FIG. 5. Estudo de Sobrevivência 1 (TP-936): estudo da eficácia de CTC-LP em modelo de sepse CLP em camundongo. Curva de sobrevivência de camundongos tratados com artigos de teste (a) CTC lipossomal (D/L80) + antibiótico, (b) CTC lipossomal (D/L80) e PGPC + antibiótico, (c) solução salina + antibiótico e (d) simulação. Os artigos de teste

(a) e (b) (em combinação com imipenem) demonstraram uma tendência de redução da mortalidade quando comparados ao controle tratado com imipenem (c).

[0019] FIG. 6. Estudo de Sobrevivência 2 (TP-967): estudo de sepse CLP em camundongo. Curva de sobrevivência de camundongos tratados com artigos de teste (a) PGPC lipossomal + antibiótico, (b) lipossomal (PGPC e CTC) (D/L80) + antibiótico, (c) CTC lipossomal (D/L80) + antibiótico e (d) solução salina + antibiótico. Os artigos de teste (c) demonstraram uma tendência de redução da mortalidade quando comparados ao controle tratado com imipenem (d).

[0020] FIG. 7. Estudo de Sobrevivência 3 (TP-986): estudo de sepse CLP em camundongo. Curva de sobrevivência de camundongos tratados com artigos de teste (a) CTC lipossomal (D/L80)(1 mg/kg) + antibiótico, (b) CTC lipossomal (D/L80)(5 mg/kg) + antibiótico, (c) CTC lipossomal (D/L80)(25 mg/kg) + antibiótico, (d) CTC lipossomal (D/L80) (50 mg/kg) + antibiótico e (e) solução salina + antibiótico. Cada um dos artigos de teste (a), (c) e (d) demonstrou uma tendência de redução da mortalidade quando comparado ao controle tratado com imipenem (d). O artigo de teste (b) (CTC lipossomal (D/L80)(5 mg/kg) + antibiótico) demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na mortalidade quando comparado com o controle tratado com imipenem (d)(P=0,0321).

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0021] Os Depositantes descobriram surpreendentemente que composições farmacêuticas, tais como lipossomas compreendendo sais de carotenoides ionizáveis multivalentes contendo contraíons multivalentes, melhoram substancialmente a farmacocinética (por exemplo, meia-vida, estabilidade e biodisponibilidade) e aumentam dramaticamente a exposição ao medicamento por meio de uma liberação sustentada do carotenoide ionizável quando comparado a, por exemplo, ácidos livres de carotenoides e sais de carotenoides ionizáveis contendo contraíons monovalentes.

Definições

[0022] Salvo definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado como comumente entendido por uma pessoa versada na técnica à qual esta divulgação pertence. Apesar dos métodos e materiais semelhantes ou equivalentes àqueles descritos neste documento poderem ser usados na prática ou no teste das composições fornecidas, métodos e materiais adequados são descritos abaixo. Cada publicação, pedido de patente, patente e outra referência mencionada neste documento é incorporada neste documento por referência em sua totalidade. Em caso de conflito, o presente relatório descritivo, incluindo definições, servirá de base para controle. Além disso, os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não pretendem ser um fator limitante.

[0023] Outras características e vantagens das composições e métodos divulgados serão evidentes a partir da seguinte divulgação, figuras e reivindicações.

[0024] Entende-se que, sempre que as modalidades são descritas neste documento com a linguagem "compreendendo", também são fornecidas modalidades análogas descritas em termos de "contendo", "consistindo em" e/ou "consistindo essencialmente em". No entanto, quando usado nas reivindicações como frases de transição, cada uma deve ser interpretada separadamente e no contexto jurídico e factual apropriado (por exemplo, nas reivindicações, a frase de transição "compreendendo" é considerada mais uma frase em aberto, enquanto "consistindo em" é mais exclusivo e “consistindo essencialmente em” atinge um meio-termo).

[0025] Conforme usado neste documento, a forma singular "um", "uma" e "a/o" incluem formas plurais, a menos que seja expressamente declarado ou seja inequivocamente claro a partir do contexto que tal não se destina. A forma singular "um", "uma" e "a/o" também inclui a composição média estatística, características ou tamanho das partículas em uma população

de partículas (por exemplo, diâmetro médio do lipossoma, potencial zeta médio do lipossoma, número médio de frações de direcionamento em lipossomas em uma solução lipossomal, número médio de carotenoides encapsulados). O tamanho médio de partícula e o potencial zeta de lipossomas em uma composição farmacêutica podem ser rotineiramente medidos usando métodos conhecidos na técnica, tais como dispersão dinâmica de luz. A quantidade média de um agente terapêutico em uma composição de nanopartículas pode ser medida rotineiramente, por exemplo, usando espectroscopia de absorção (por exemplo, espectroscopia ultravioleta-visível).

[0026] Conforme usado neste documento, os termos "aproximadamente" e "cerca de", conforme aplicados a um ou mais valores de interesse, referem-se a um valor que é semelhante a um valor de referência indicado. Em determinadas modalidades, o termo “aproximadamente” ou “cerca de” refere-se a uma intervalo de valores que se enquadram dentro de 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, ou menos em qualquer direção (maior ou menor que) do valor de referência indicado salvo indicação em contrário ou caso o contrário seja evidente no contexto (exceto em que tal número excede 100% de um valor possível). Por exemplo, quando usado no contexto de uma quantidade de um determinado composto em um componente lipídico de uma composição de nanopartículas, "cerca de" pode significar +/- 10% do valor recitado. Por exemplo, uma composição de nanopartículas incluindo um componente lipídico com cerca de 40% de um determinado composto pode incluir 30-50% do composto.

[0027] O termo "e/ou" conforme usado em uma frase tal como "A e/ou B" neste documento destina-se a incluir A e B; A ou B; A (sozinho); e B (sozinho). Do mesmo modo, o termo "e/ou", conforme usado em uma frase tal como "A, B e/ou C", destina-se a abranger cada uma das seguintes modalidades: A, B e C; A, B ou C; A ou C; A ou B; B ou C; A e C; A e B; B e C; A (sozinho); B (sozinho); e C (sozinho).

[0028] Onde as modalidades da divulgação são descritas em termos de um grupo Markush ou outro agrupamento de alternativas, a composição ou método divulgado abrange não só a todo o grupo listado como um todo, mas também cada membro do grupo individualmente e todos os subgrupos possíveis do grupo principal e também o grupo principal na ausência de um ou mais dos membros do grupo. As composições e métodos divulgados também consideram a exclusão explícita de um ou mais de qualquer um dos membros do grupo nas composições ou métodos divulgados.

[0029] O termo "lipossoma" refere-se a uma vesícula fechada com uma fase interna (*ou seja*, espaço interior (solução interna)) fechada por uma bicamada lipídica. Um lipossoma pode ser um lipossoma pequeno de membrana única, como uma vesícula unilamelar pequena (SUV), um lipossoma grande de membrana única, tal como uma vesícula unilamelar grande (LUV), um lipossoma ainda maior de membrana única, tal como uma vesícula unilamelar gigante (GUV), um lipossoma de multicamadas com múltiplas membranas concêntricas (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10), tal como uma vesícula multilamelar (MLV), ou um lipossoma com múltiplas membranas que são irregulares e não concêntricas, tal como uma vesícula multivesicular (MVV). Os lipossomas e as formulações de lipossomas são bem conhecidos na técnica. Os lipídios que são capazes de formar lipossomas incluem todas as substâncias com propriedades graxas ou semelhantes a graxas. Os lipídios que podem constituir os lipídios nos lipossomas incluem, sem limitação, glicerídeos, glicerofosfolipídios, glicerofosfinolipídios, glicerofosfonolipídios, sulfo-lipídios, esfingolipídios, fosfolipídios, isoprenólidos, esteroides, estearinas, esteróis, arqueidrolipídios, lipídios catiônicos sintéticos e lipídios contendo carboidratos.

[0030] Uma "composição de lipossoma" é uma composição preparada que compreende um lipossoma e o conteúdo dentro do lipossoma, particularmente incluindo os lipídios que formam a(s) bicamada(s) do lipossoma, compostos diferentes dos lipídios dentro da(s) camada(s) dupla(s)

do lipossoma, compostos dentro e associados ao(s) interior(es) aquoso(s) do lipossoma e compostos ligados ou associados à camada externa do lipossoma. Assim, além dos lipídios do lipossoma, uma composição de lipossomas descrita neste documento pode incluir adequadamente, sem limitação, agentes terapêuticos, agentes imunoestimulantes, antígenos de vacina e adjuvantes, excipientes, carreadores e agentes tamponador. Em uma modalidade preferencial, tais compostos são complementares e/ou não são significativamente prejudiciais à estabilidade ou eficiência de incorporação de AGP da composição de lipossomas.

[0031] Os termos "fase interna", "espaço interior" e "núcleo interno" do lipossoma são usados indistintamente para se referir a uma região aquosa fechada dentro (*ou seja*, encapsulada por) da bicamada lipídica do lipossoma. A solução da fase interna lipossomal é referida como a "solução interna". Em contraste, o termo "fase externa do lipossoma" refere-se à região não fechada pela bicamada lipídica do lipossoma, tal como a região separada da fase interna e a bicamada lipídica no caso em que o lipossoma está disperso em líquido.

[0032] O termo "contraíon" refere-se a um contraíon aniônico ou catiônico.

Um "contraíon catiônico" é um átomo carregado positivamente ou grupo associado a um átomo ou grupo aniônico para manter a neutralidade eletrônica. Contraíons catiônicos exemplares incluem cátions inorgânicos (por exemplo, cátions de metal (por exemplo, cátions de metal alcalino, cátions de metal alcalino-terroso e cátions de metal de transição)) e

cátions orgânicos (por exemplo, cátions de amônio, cátions de sulfônio, cátions de fosfônio e cátions de piridínio). Um "contraíon aniônico" é um átomo carregado negativamente ou grupo associado a um átomo ou grupo catiônico para manter a neutralidade eletrônica. Contraíons aniônicos exemplares incluem ânions haleto (por exemplo, F^-, Cl^-, Br^-, e I^-), NO_3^-, ClO_4^- OH^-, $H_2PO_4^{-2}$, HSO_4^-, ânions sulfonato (por exemplo, metanossulfonato,

trifluorometanossulfonato, p-toluenossulfonato, benzenossulfonato, 10-cânforossulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfônico-5-sulfonato, etan-1-ácido sulfônico-2-sulfonato e semelhantes) e ânions carboxilato (por exemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartarato e glicolato). Um contraíon pode ser monovalente ou multivalente (por exemplo, divalente, trivalente, tetravalente, *etc*.).

[0033] O termo "ionizável" refere-se a um composto contendo pelo menos um grupo funcional que (a) carrega uma carga positiva ou negativa (*ou seja*, é "ionizado") e está, portanto, associado a um contraíon de carga oposta, ou (b) está eletronicamente neutro, mas ionizado em um pH superior ou inferior. Assim, os compostos ionizáveis incluem sais de amônio quaternário, bem como aminas não carregadas, e frações de carboxilato, bem como grupos carboxila não carregados.

[0034] O termo "carotenoide", conforme usado neste documento, refere-se a pigmentos orgânicos que são estruturalmente compostos por uma cadeia de hidrocarboneto de polieno e que podem terminar em um anel. Os carotenoides são divididos em duas classes, xantofilas (que contêm átomos de oxigênio) e carotenos (que não contêm átomos de oxigênio). Exemplos não limitativos de carotenoides adequados para uso nas composições e métodos fornecidos são fornecidos nas FIGS. 1A - FIG. 1D. Os carotenoides com grupos funcionais ionizáveis compreendem sulfatos de carotenoides de ocorrência natural, ácidos carboxílicos/carboxilatos de carotenoides, fosfatos sintéticos, íons de oxônio de carotenoide azul e carotenoproteínas azuis.

[0035] O termo "Carotenoide de Polieno", conforme usado neste documento, refere-se a um carotenoide contendo 3 ou mais ligações duplas conjugadas e substituições de metila ou alquila inferior (C2-C3).

[0036] O termo "ocorrência natural" refere-se a um composto ou composição que ocorre na natureza, independentemente do composto ou composição ter sido isolado de uma fonte natural ou sintetizado quimicamente. Exemplos de ácidos mono- e di-carboxílicos de carotenoides de ocorrência

natural incluem crocetina, norbixina, azafrina e neurosporaxantina.

[0037] Um "apocarotenoide" é um produto de degradação de carotenoide em que a estrutura normal (por exemplo, C40) foi encurtada pela remoção de fragmentos de uma ou ambas as extremidades. Exemplos de apocarotenoides de ocorrência natural incluem crocetina (C20), bixina (C25), Vitamina A, ácido abscísico, micorradicina e blumenina.

[0038] O termo "fração de direcionamento" é usado neste documento para se referir a uma molécula que fornece uma afinidade aprimorada para um alvo selecionado, por exemplo, uma célula, tipo de célula, tecido, órgão, região do corpo ou um compartimento, por exemplo, um compartimento celular, de tecido ou de órgão. A fração de direcionamento pode compreender uma ampla variedade de entidades. As porções de direcionamento podem incluir moléculas de ocorrência natural ou moléculas recombinantes ou sintéticas. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo, fragmento de anticorpo de ligação ao antígeno, anticorpo biespecífico ou outra molécula ou composto baseado em anticorpo. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um aptâmero, avímero, um ligante de ligação ao receptor, um ácido nucleico, um par de ligação biotina-avidina, um peptídeo, proteína, carboidrato, lipídio, vitamina, toxina, um componente de um micro-organismo, um hormônio, um ligante de receptor ou qualquer derivado deste. Outras porções de direcionamento são conhecidas na técnica e são abrangidas pela divulgação.

[0039] Os termos "afinidade específica" ou "liga-se especificamente" significam que uma fração de direcionamento, tal como um anticorpo ou fragmento de anticorpo de ligação ao antígeno, reage ou se associa mais frequentemente, mais rapidamente, com maior duração, com maior afinidade ou com alguma combinação dos anteriores ao epítopo, proteína ou molécula alvo do que com substâncias alternativas, incluindo proteínas não relacionadas ao epítopo alvo. Devido à identidade de sequência entre proteínas homólogas em espécies diferentes, a afinidade específica pode, em várias modalidades,

incluir um agente de ligação que reconhece uma proteína ou alvo em mais de uma espécie. Da mesma forma, devido à homologia dentro de certas regiões de sequências polipeptídicas de proteínas diferentes, o termo "afinidade específica" ou "liga-se especificamente" pode incluir um agente de ligação que reconhece mais de uma proteína ou alvo. Entende-se que, em certas modalidades, uma fração de direcionamento que se liga especificamente a um primeiro alvo pode ou não se ligar especificamente a um segundo alvo. Como tal, "afinidade específica" não requer necessariamente (embora possa incluir) ligação exclusiva, por exemplo, ligação a um único alvo. Assim, uma fração de direcionamento pode, em certas modalidades, ligar-se especificamente a mais de um alvo. Em certas modalidades, vários alvos podem ser ligados pela mesma fração de direcionamento.

[0040] O termo "epítopo" refere-se àquela porção de um antígeno capaz de ser reconhecida e especificamente ligada por uma fração de direcionamento (*ou seja*, fração de ligação), tal como um anticorpo. Quando o antígeno é um polipeptídeo, os epítopos podem ser formados tanto por aminoácidos contíguos quanto por aminoácidos não contíguos justapostos por um dobramento terciário de uma proteína. Os epítopos formados a partir de aminoácidos contíguos são normalmente mantidos após a desnaturação proteica, enquanto que os epítopos formados pelo dobramento terciário são normalmente perdidos após a desnaturação proteica. Um epítopo tipicamente inclui pelo menos 3, e mais geralmente, pelo menos 5 ou 8-10 aminoácidos em uma única conformação espacial.

[0041] Expressões como "afinidade de ligação para um alvo", "ligação a um alvo" e expressões análogas conhecidas na técnica referem-se a uma propriedade de uma fração de direcionamento que pode ser medida diretamente através da determinação das constantes de afinidade, por exemplo, a quantidade de fração de direcionamento que se associa e se dissocia em uma determinada concentração de antígeno. Diferentes métodos podem ser usados para caracterizar a interação molecular, tais como, sem

limitação, análise de competição, análise de equilíbrio e análise microcalorimétrica e análise de interação em tempo real com base na interação de ressonância plasmônica de superfície (por exemplo, usando um instrumento BIACORE®). Estes métodos são bem conhecidos pelos versados na técnica e são descritos, por exemplo, em Neri *et al.*, Tibtech 14:465-470 (1996), e Jansson *et al.*, J. Biol. Chem. 272:8189-8197 (1997).

[0042] Conforme usado neste documento, uma “quantidade eficaz” refere-se a uma dosagem de um agente suficiente para proporcionar um resultado medicamente desejável. A quantidade eficaz variará com o resultado desejado, a condição particular a ser tratada ou prevenida, a idade e condição física do sujeito a ser tratado, a gravidade da condição, a duração do tratamento, a natureza da terapia simultânea ou combinação (se houver), a via específica de administração e fatores semelhantes dentro do conhecimento e perícia do profissional de saúde. Uma "quantidade eficaz" pode ser determinada empiricamente e de forma rotineira, em relação aos objetivos indicados. No caso do câncer, a quantidade eficaz de um agente pode reduzir o número de células cancerígenas; reduzir o tamanho do tumor; inibir (*ou seja*, reduzir a velocidade até certo ponto e preferencialmente interromper) a infiltração da célula cancerígena dentro de órgãos periféricos; inibir (*ou seja*, reduzir a velocidade até certo ponto e preferencialmente interromper) a metástase do tumor; inibir, até certo ponto, o crescimento do tumor; e/ou aliviar até certo ponto um ou mais sintomas associados com o distúrbio. À medida que a droga pode impedir o crescimento e/ou matar as células cancerígenas já existentes, ela pode ser citostática e/ou citotóxica. Para a terapia contra câncer, a eficácia in vivo pode, por exemplo, ser medida avaliando o tempo de sobrevivência, o tempo de sobrevivência livre de progressão (PFS), as taxas de resposta (RR), a duração da resposta, e/ou qualidade de vida.

[0043] Os termos "distúrbio hiperproliferativo", "doença proliferativa" e "distúrbio proliferativo" são usados indistintamente neste documento para se referir a uma proliferação celular indesejada ou descontrolada de células

excessivas ou anormais, que são indesejadas, tais como, crescimento neoplásico ou hiperplásico, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Em algumas modalidades, a doença proliferativa é câncer ou doença tumoral (incluindo benigna ou cancerígena) e/ou quaisquer metástases, onde quer que o câncer, tumor e/ou metástase estejam localizados. Em algumas modalidades, a doença proliferativa é um tumor benigno ou maligno. Em algumas modalidades, a doença proliferativa é uma doença não cancerígena. Em algumas modalidades, a doença proliferativa é uma condição hiperproliferativa, tal como hiperplasias, fibrose (especialmente pulmonar, mas também outros tipos de fibrose, tal como fibrose renal), angiogênese, psoríase, aterosclerose e proliferação de músculo liso nos vasos sanguíneos, tal como estenose ou restenose após angioplastia.

[0044] "Câncer", "tumor" ou "malignidade" são usados como termos sinônimos e se referem a qualquer uma de uma série de doenças que são caracterizadas por proliferação descontrolada e anormal de células, capacidade das células afetadas de se espalharem localmente ou através da corrente sanguínea e sistema linfático para outras partes do corpo (metástase), bem como qualquer uma de uma série de características estruturais e/ou características moleculares. "Tumor", conforme usado neste documento, refere-se a todo o crescimento e proliferação de células neoplásicas, malignas ou benignas, e a todas as células e tecidos pré-cancerígenos e cancerígenos. Um “tumor cancerígeno” ou “célula maligna” é entendido como uma célula com propriedades estruturais específicas, sem diferenciação e sendo capaz de invasão e metástase. Um câncer que pode ser tratado usando uma composição farmacêutica de carotenoide fornecida neste documento inclui, sem limitação, uma malignidade não hematológica incluindo, por exemplo, câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer de cabeça e pescoço, câncer gástrico, câncer gastrointestinal, câncer colorretal, câncer de esôfago, câncer cervical, câncer de fígado, câncer de rim, câncer de duto biliar, câncer de vesícula biliar, câncer de bexiga, sarcoma (por exemplo, osteossarcoma), câncer cerebral, câncer do

sistema nervoso central e melanoma; e uma malignidade hematológica como, por exemplo, uma leucemia, um linfoma e outras doenças malignas de células B, mieloma e outras displasias ou discrasias de células plasmáticas. Outros tipos de câncer e tumores que podem ser tratados usando uma composição trans-crocetina são descritos neste documento ou de outra forma conhecidos na técnica. Os termos "câncer", "cancerígeno", "distúrbio proliferativo celular", "distúrbio proliferativo" e "tumor" não são mutuamente exclusivos, conforme referido neste documento.

[0045] Termos como "tratando" ou "tratamento" ou "tratar" referem-se a ambas (a) medidas terapêuticas que curam, diminuem a velocidade, atenuam, diminuem os sintomas e/ou interrompem a progressão de uma condição ou distúrbio patológico diagnosticado e (b) medidas profiláticas ou preventivas que previnem e/ou diminuem a velocidade do desenvolvimento de uma doença ou condição alvo. Assim, os sujeitos que necessitam de tratamento incluem aqueles que já estão com o câncer, distúrbio ou doença; aqueles em risco de ter câncer ou condição; e aqueles em quem a infecção ou condição deve ser prevenida. Os indivíduos são identificados como "tendo ou em risco de ter" sepse, uma doença infecciosa, um distúrbio do sistema imunológico, um distúrbio metabólico (por exemplo, diabetes), uma doença hiperproliferativa ou outra doença ou distúrbio referido neste documento usando técnicas médicas e de diagnóstico bem conhecidas. Em certas modalidades, um sujeito é "tratado" com sucesso de acordo com os métodos fornecidos neste documento se o sujeito mostrar, por exemplo, melhoria total, parcial ou transitória ou eliminação de um sintoma associado à doença ou condição (por exemplo, câncer e artrite, tal como artrite reumatoide). Em modalidades específicas, os termos "tratando" ou "tratamento" ou "tratar" referem-se à melhoria de pelo menos um parâmetro físico mensurável de um distúrbio proliferativo, tal como o crescimento de um tumor, não necessariamente discernível pelo paciente. Em outras modalidades, os termos "tratando" ou "tratamento" ou "tratar" referem-se à inibição da progressão de

um distúrbio proliferativo, seja fisicamente por, por exemplo, estabilização de um sintoma discernível, fisiologicamente por, por exemplo, estabilização de um parâmetro físico, ou ambos. Em outras modalidades, os termos "tratando" ou "tratamento" ou "tratar" referem-se à redução ou estabilização do tamanho do tumor, proliferação ou sobrevivência de células tumorais ou contagem de células cancerígenas. O tratamento pode ser com uma composição farmacêutica fornecida e divulgada neste documento (por exemplo, um trans-crocetinato lipossomal) sozinha, ou em combinação com um agente terapêutico adicional.

[0046] "Sujeito" e "paciente" e "animal" são usados de indistintamente e se referem a mamíferos, tais como pacientes humanos e primatas não-humanos, bem como animais experimentais, tais como coelhos, ratos e camundongos e outros animais. Animais incluem todos os vertebrados, por exemplo, mamíferos e não mamíferos, tais como galinhas, anfíbios e répteis. "Mamífero", conforme usado neste documento, refere-se a qualquer membro da classe Mammalia, incluindo, sem limitação, primatas humanos e não humanos, tal como chimpanzés e outros símios e espécies de macacos; animais de criação, tal como gado, ovelhas, porcos, cabras e cavalos; mamíferos domésticos, tais como cães e gatos; animais de laboratório, incluindo roedores, tais como camundongos, ratos e cobaias, e outros membros da classe Mammalia conhecidos na técnica. Em uma modalidade particular, o paciente é um humano.

[0047] O termo "carreador farmaceuticamente aceitável" se refere a um ingrediente em uma formulação farmacêutica, diferente do ingrediente ativo, que não é tóxico a um sujeito. Um carreador farmaceuticamente aceitável inclui, mas não está limitado a, um tampão, carreador, excipiente, estabilizante, diluente ou conservante. Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis podem incluir, por exemplo, um ou mais preenchimentos sólidos ou líquidos compatíveis, diluentes ou substâncias encapsulantes que são adequados para administração a um humano ou a outro sujeito.

[0048] "Agente terapêutico": Em algumas modalidades, as composições de lipossomas e formulações lipossomais fornecidas compreendem lipossomas encapsulando ou de outra forma associados a um ou mais agentes terapêuticos presentes em qualquer lugar no, ou em torno do lipossoma. Por exemplo, um agente terapêutico pode ser incorporado na bicamada lipídica do lipossoma, encapsulado na fase interna do lipossoma ou aglutinado ao exterior do lipossoma. O agente terapêutico ou agentes terapêuticos usados de acordo com as composições e métodos divulgados podem incluir qualquer agente direcionado para tratar uma condição em um sujeito. Exemplos de agentes terapêuticos que podem ser adequados para uso de acordo com os métodos divulgados incluem vitamina C, tiamina, hidrocortisona ou outro corticosteroide (por exemplo, um glicocorticoide, tal como cortisona, etametasoneb, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexametasona e metilprednisolona; e mineralocorticoides; tal como fludrocortisonel), astaxantina, ácido abscísico, vitamina A, angiotensina II (por exemplo, GIAPREZA™), ativador do plasminogênio tecidual (tPA), um antimicrobiano (por exemplo, antibiótico) e um anti-inflamatório.

[0049] Exemplos adicionais de agentes terapêuticos que podem ser adequados para uso de acordo com os métodos divulgados incluem, sem limitação, anti-restenose, pró ou antiproliferativa, antineoplásica, antimitótica, antiplaquetária, anticoagulante, antifibrina, antitrombina, citostática, antibiótico e outros agentes anti-infecciosos, antienzimáticos, antimetabólicos, angiogênicos, citoprotetores, inibidores de enzima de conversão da angiotensina (ACE), antagonistas do receptor da angiotensina II e/ou agentes cardioprotetores. Em geral, qualquer agente terapêutico conhecido na técnica pode ser usado, incluindo, sem limitação, os agentes listados na Farmacopeia dos Estados Unidos (U.S.P.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Ed., McGraw Hill, 2001; Katzung, Ed., Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange, 8ª ed., Sep. 21, 2000;

Physician's Desk Reference (Thomson Publishing; e/ou The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18ª ed., 2006, Beers e Berkow, Eds., Merck Publishing Group; ou, no caso de animais, The Merck Veterinary Manual, 9ª ed., Kahn Ed., Merck Publishing Group, 2005; todos os quais são incorporados neste documento por referência usada neste documento para se referir a um agente ou um derivado do mesmo que pode interagir com uma célula hiperproliferativa, tal como uma célula cancerígena ou uma célula imune, reduzindo assim o estado proliferativo da célula e/ou matando a célula. Exemplos de agentes terapêuticos incluem, sem limitação, agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos, agentes à base de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina), taxanos (por exemplo, Taxol), etoposídeo, agentes alquilantes (por exemplo, ciclofosfamida, ifosamida), antagonistas metabólicos (por exemplo, metotrexato (MTX), 5-fluorouracil, gencitabina, pemetrexedo ou derivados destes), antibióticos antitumorais (por exemplo, mitomicina, doxorrubicina), agentes antitumorais derivados de plantas (por exemplo, vincristina, vindesina, Taxol). Tais agentes podem incluir ainda, sem limitação, os agentes anticâncer trimetrexato, TEMOZOLOMIDE™, RALTRITREXED™, S-(4-Nitrobenzil)-6-tioinosina (NBMPR), 6-benziguanidina (6-BG), bis-cloronitrosoureia (BCNU) e CAMPTOTHECIN™, ou um derivado terapêutico de qualquer um destes. "Agentes terapêuticos" também se referem a sais, ácidos e formas de base livre dos agentes acima.

[0050] O termo "carreador farmaceuticamente aceitável" se refere a um ingrediente em uma formulação farmacêutica, diferente do ingrediente ativo, que não é tóxico a um sujeito. Um carreador farmaceuticamente aceitável inclui, mas não está limitado a, um tampão, carreador, excipiente, estabilizante, diluente ou conservante. Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis podem incluir, por exemplo, um ou mais preenchimentos sólidos ou líquidos compatíveis, diluentes ou substâncias encapsulantes que são adequados para administração a um humano ou a outro sujeito.

[0051] O termo "kit" refere-se a um conjunto de dois ou mais

componentes necessários para o emprego dos métodos e composições fornecidos neste documento. Os componentes do kit podem incluir, sem limitação, composições de lipossomas e formulações de lipossomas divulgadas neste documento, reagentes, tampões, recipientes e/ou equipamentos. A frase "armazenado separadamente" refere-se a uma maneira de armazenamento de lipossomas que evita que uma primeira população de lipossomas entre em contato com outra população de lipossomas.

[0052] O termo "agente de radiossensibilização" significa um composto que torna as células tumorais mais sensíveis à radioterapia. Exemplos de agentes de radiossensibilização incluem misonidazol, metronidazol, tirapazamina e trans-crocetina.

Composições Farmacêuticas

[0053] As composições farmacêuticas fornecidas podem ser preparadas em uma variedade de maneiras usando matérias-primas disponíveis comercialmente, compostos conhecidos na literatura ou a partir de intermediários prontamente preparados, empregando métodos sintéticos padrão e procedimentos conhecidos pelos versados na técnica, ou que serão aparentes para o especialista à luz dos ensinamentos contidos neste documento. Os métodos e procedimentos sintéticos padrão para a preparação de moléculas orgânicas e as transformações e manipulações de grupo funcional podem ser obtidos através de literatura científica relevante ou de livros padrão no campo. Embora não esteja limitado a uma ou várias fontes, textos clássicos tais como Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edição, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edição, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser e M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); e L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), incorporados neste documento por

referência, são livros de referência úteis e reconhecidos de síntese orgânica conhecidos pelos especialistas na técnica. As seguintes descrições de métodos sintéticos são projetadas para ilustrar, mas não para limitar, os procedimentos gerais para a preparação de compostos da presente divulgação.

[0054] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma nova classe de sais de carotenoides ionizáveis multivalentes (por exemplo, trans-carotenoides).

[0055] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende um carotenoide ionizável com a fórmula:

Carotenoide de Polieno-Q, em que,

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

Q é um contraíon multivalente.

Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende todas as ligações duplas conjugadas trans. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende ligações duplas conjugadas de 6-9. Em modalidades particulares, o Carotenoide de Polieno compreende 7 ligações duplas conjugadas. O Carotenoide de Polieno pode ser natural ou sintético. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno ocorre naturalmente. Em outras modalidades, o Carotenoide de Polieno é sintético. O(s) grupo(s) ionizável(is) podem ser aniônicos e/ou catiônicos. Em algumas modalidades, o carotenoide de polieno-Q compreende dois ou mais do mesmo grupo ionizável. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende dois ou mais grupos ionizáveis diferentes. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende um ou mais grupos ionizáveis aniônicos. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo

ionizável selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato ou um grupo fosfato e uma fração hidroxamato. Em outras modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende um ou mais grupos ionizáveis catiônicos (por exemplo, um grupo amina primário, secundário ou terciário, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina ou um grupo imidazol). Em modalidades particulares, o Carotenoide de Polieno compreende um ou mais grupos ionizáveis catiônicos e a composição farmacêutica é substancialmente livre de ácidos nucleicos.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon divalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal divalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal de transição divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Ca^{2+}. Em outras modalidades, o Carotenoide de Polieno-Q é trans-crocetinato de cálcio (CTC). Em algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em outras modalidades, o Carotenoide de Polieno-Q é trans-crocetinato de magnésio (MTC). Em outras modalidades, Q é um contraíon de cátions trivalentes, como Fe^{3+}. Em outras modalidades, Q é um contraíon orgânico multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico divalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico bivalente, como a diamina protonada. Os lipossomas compreendendo as composições de Carotenoide de Polieno-Q e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas também são fornecidos neste documento.

[0056] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende um carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- R1-Carotenoide de Polieno-R2 –Q, em que,

o R1-Carotenoide de Polieno-R2 compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis;

R_1 e R_2 são grupos ionizáveis; e

Q é um contraíon multivalente.

Em algumas modalidades, o Q- R1-Carotenoide de Polieno-R2 compreende todas as ligações duplas conjugadas trans. Nas modalidades particulares, o Q- R1-Carotenoide de Polieno-R2 compreende ligações duplas conjugadas de 6-9. O Q- R1-Carotenoide de Polieno-R2 pode ser natural ou sintético. Em algumas modalidades, o Q- R1-Carotenoide de Polieno-R2 ocorre naturalmente. Em outras modalidades, o Q- R1-Carotenoide de Polieno-R2 é sintético. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são o mesmo grupo ionizável. Em outras modalidades, R_1 e R_2 são grupos ionizáveis diferentes. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são o mesmo grupo ionizável catiônico (por exemplo, um grupo amina primária, secundária ou terciária, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina ou um grupo imidazol). Em outras modalidades, R_1 e R_2 são grupos catiônicos diferentes. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são o mesmo grupo ionizável aniônico (por exemplo, um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato, um grupo fosfato e um grupo hidroxamato). Em outras modalidades, R_1 e R_2 são grupos aniônicos diferentes. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo ionizável catiônico ou grupo ionizável aniônico e R_2 é um grupo ionizável aniônico ou grupo catiônico, respectivamente. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato ou um grupo fosfato e uma fração hidroxamato. Em algumas modalidades, R_1 e/ou R_2 é pelo menos um grupo ionizável

selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato ou um grupo fosfato e uma fração hidroxamato. Em algumas modalidades, R_2 é pelo menos um grupo ionizável selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato ou um grupo fosfato e uma fração hidroxamato. Em outras modalidades, R_1 e/ou R_2 é um grupo ionizável catiônico (por exemplo, um grupo amina primária, secundária ou terciária, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina ou um grupo imidazol). Em modalidades particulares, R_1 é um grupo ionizável catiônico e a composição farmacêutica é substancialmente livre de ácidos nucleicos.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um contraíon de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon divalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em outras modalidades, Q é um contraíon de cátions trivalentes, como Fe^{3+}. Em outras modalidades, Q é um cátion orgânico multivalente. Em outras modalidades, Q é um cátion orgânico divalente, como uma diamina protonada. Os lipossomas compreendendo as composições de R_1-Carotenoide de Polieno-R_2 e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas também são fornecidos neste documento.

[0057] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo um bis-alfa, ômega-carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- R_1-Carotenoide de Polieno-R_1 –Q, em que,

o R_1-Carotenoide de Polieno-R_1 –Q compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

R_1 é um grupo ionizável; e

Q é um contraíon multivalente.

Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende todas as ligações duplas conjugadas trans. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende 6-9 ligações duplas conjugadas. Em modalidades particulares, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende 7 ligações duplas conjugadas. O bis-alfa, ômega-carotenoide pode ocorrer naturalmente ou ser sintético. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide ocorre naturalmente. Em outras modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide é sintético. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo ionizável aniônico. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende um grupo ionizável selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato, um grupo fosfato e uma fração hidroxamato. Em outras modalidades, R_1 é um grupo ionizável catiônico (por exemplo, um grupo amina primária, secundária ou terciária, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina ou um grupo imidazol). Em modalidades particulares, R_1 é um grupo ionizável catiônico e a composição farmacêutica é substancialmente livre de ácidos nucleicos.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon divalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Ca^{2+}. Em

algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em outras modalidades, Q é um contraíon de cátions trivalentes, como Fe^{3+}. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico multivalente. Em outras modalidades, Q é um cátion orgânico divalente, como uma diamina protonada ou uma poliamina protonada. Os lipossomas compreendendo as composições de R_1-Carotenoide de Polieno-R_1 e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas também são fornecidos neste documento.

[0058] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende um bis-alfa, ômega-carotenoide ionizável com a fórmula: R_1-Carotenoide de Polieno-R_1, em que,

o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende:

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas, e

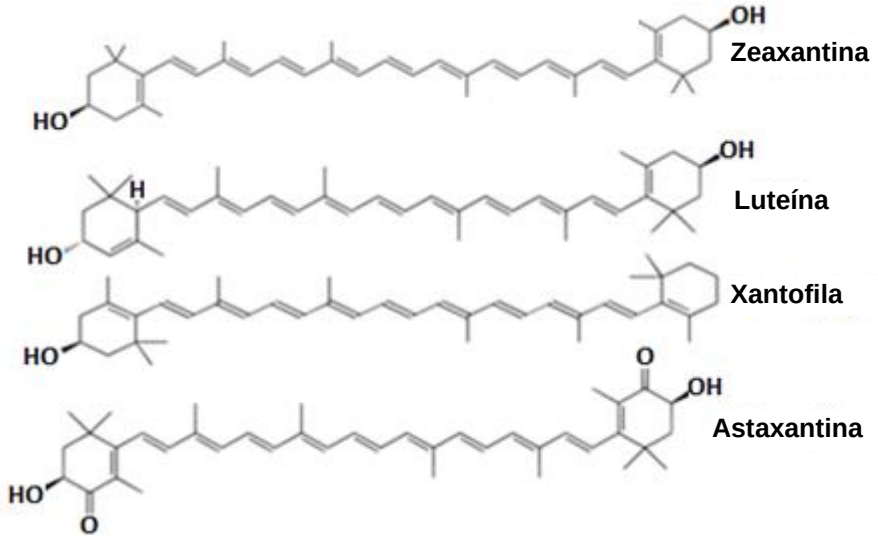
(b) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

o bis-alfa, ômega-carotenoide é opcionalmente substituído com 1 a n substituições de metil ou alquil C1-C3 baixo, em que n = 1 a 4; e

R_1 é um grupo polar e/ou um grupo funcional monocíclico.

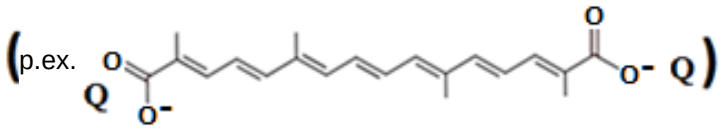
Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende todas as ligações duplas conjugadas trans. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende 6-9 ligações duplas conjugadas. Em modalidades particulares, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende 7 ligações duplas conjugadas. O bis-alfa, ômega-carotenoide pode ocorrer naturalmente ou ser sintético. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide ocorre naturalmente. Em outras modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide é sintético. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo polar. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo funcional monocíclico. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo polar e um grupo funcional monocíclico. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende um grupo funcional monocíclico e/ou polar selecionado de um grupo funcional presente na astaxantina, luteína, xantofila e zeaxantina. Em algumas modalidades, o bis-

alfa, ômega-carotenoide é selecionado a partir de astaxantina, luteína, xantofila e zeaxantina (por exemplo, conforme ilustrado abaixo).



Os lipossomas compreendendo as composições de bis-alfa, ômega-carotenoide e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas também são fornecidos neste documento.

[0059] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende uma trans-crocetina com a fórmula: Q-trans-crocetina-Q



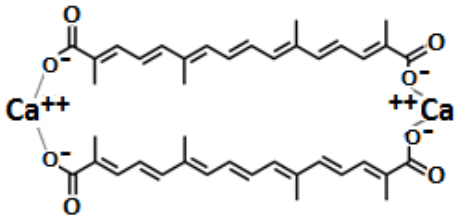
em que,

Q é um contraíon multivalente.

Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Ca^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em outras

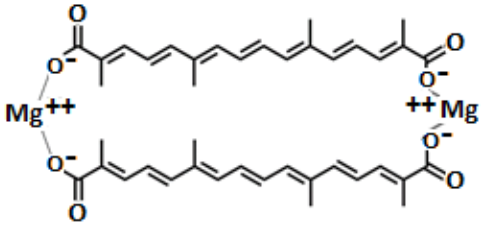
modalidades, Q é um contraíon de cátions trivalentes, como Fe^{3+}. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico multivalente. Em outras modalidades, Q é um cátion orgânico divalente, como uma diamina protonada. Os lipossomas compreendendo as composições de trans-crocetina e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas também são fornecidos neste documento.

[0060] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo trans-crocetina de cálcio (CTC). O CTC pode existir na forma linear e/ou cíclica (mostrado abaixo)



Os lipossomas compreendendo as composições de CTC e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas também são fornecidos neste documento.

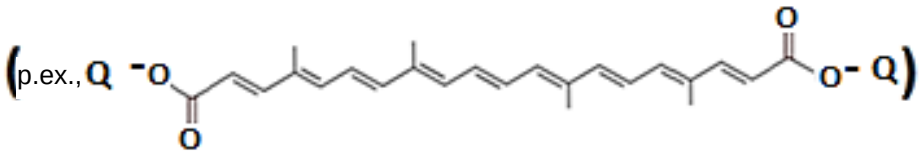
[0061] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo trans-crocetina de magnésio (MTC). O MTC pode existir na forma linear e/ou cíclica (mostrado abaixo).



Os lipossomas compreendendo as composições de MTC e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas também são fornecidos neste documento.

[0062] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende trans-norbixina com a fórmula: Q-

norbixina-Q

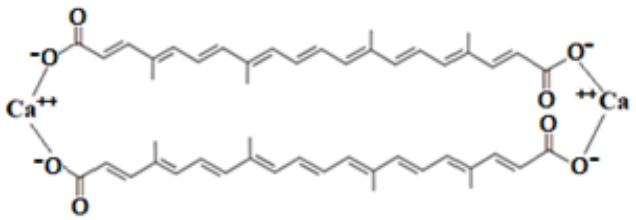


em que,

Q é um contraíon multivalente.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Ca^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em outras modalidades, Q é um contraíon de cátions trivalentes, como Fe^{3+}. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico multivalente. Em outras modalidades, Q é um cátion orgânico divalente, como uma diamina protonada. Os lipossomas compreendendo as composições de trans-norbixina e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas também são fornecidos neste documento.

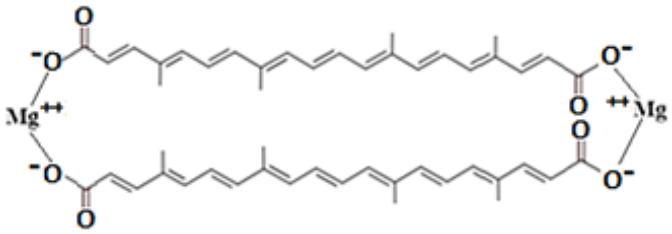
[0063] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo trans-norbixina de cálcio (CTN). O CTN pode existir na forma linear e/ou cíclica (mostrado abaixo),



Os lipossomas compreendendo CTN e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas

também são fornecidos neste documento.

[0064] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo trans-norbixina de magnésio (MTN). O MTN pode existir na forma linear e/ou cíclica (mostrado abaixo),



Os lipossomas compreendendo MTN e composições farmacêuticas (por exemplo, composições de lipossomas) compreendendo os lipossomas também são fornecidos neste documento.

[0065] Os lipídios e outros componentes dos lipossomas contidos nas composições de lipossomas podem ser qualquer lipídio, combinação e razão de lipídios ou combinação de lipídios e outros componentes de lipossomas e as suas respectivas razões conhecidas na técnica. No entanto, será entendido por um versado na técnica que a encapsulação lipossomal de qualquer droga particular, tal como, e sem limitação, as composições de carotenoides discutidas neste documento, pode envolver experimentação de rotina substancial para alcançar uma formulação lipossomal útil e funcional. Em geral, os lipossomas fornecidos podem ter qualquer estrutura de lipossoma, por exemplo, estruturas com um espaço interno sequestrado a partir do meio externo por uma ou mais bicamadas lipídicas, ou qualquer microcápsula que tenha uma membrana semipermeável com uma parte central lipofílica onde a membrana sequestra um interior. A bicamada lipídica pode ser qualquer arranjo de moléculas anfifílicas caracterizadas por uma parte hidrofílica (fração hidrofílica) e uma parte hidrofóbica (fração hidrofóbica). Normalmente, as moléculas anfifílicas em uma bicamada estão dispostas em folhas bidimensionais nas quais as frações hidrofóbicas estão orientadas para dentro da folha enquanto as frações hidrofílicas estão orientadas para fora. As

moléculas anfifílicas que formam os lipossomas fornecidos podem ser quaisquer moléculas anfifílicas conhecidas ou posteriormente descobertas, por exemplo, lipídios de origem sintética ou natural ou lipídios biocompatíveis. Os lipossomas podem também ser formados por polímeros anfifílicos e surfactantes, por exemplo, polimerossomos e niossomas. Para o objetivo desta divulgação, sem limitação, estes materiais formadores de lipossomas são também referidos como "lipídios".

[0066] As formulações da composição de lipossomas aqui fornecidas podem estar na forma líquida ou seca, tal como um pó seco ou um bolo seco. O pó seco ou bolo seco pode ter sido submetido a secagem primária sob, por exemplo, condições de liofilização ou, opcionalmente, o bolo seco ou o pó seco podem ter sido submetidos apenas a secagem primária ou a secagem primária e secagem secundária. Na forma seca, o pó ou a torta pode, por exemplo, ter entre 1% a 6% de umidade, por exemplo, tal como entre 2% a 5% de humidade ou entre 2% e 4% de umidade. Um exemplo de método de secagem é a liofilização (também chamada de criodessecação). Qualquer uma das composições e métodos da divulgação pode incluir lipossomas, lipossomas liofilizados ou lipossomas reconstituídos a partir de lipossomas liofilizados. Em algumas modalidades, as composições e métodos incluem um ou mais lioprotetores ou crioprotetores. Estes protetores são tipicamente compostos poli-hidroxi tais como açúcares (mono-, di- e polissacarídeos), poliálcoois e seus derivados, glicerol, ou polietilenoglicol, trealose, maltose, sacarose, glicose, lactose, dextrano, glicerol ou aminoglicosídeos. Em outras modalidades, os lioprotetores ou crioprotetores compreendem até 10% ou até 20% de uma solução fora do lipossoma, dentro do lipossoma, ou ambos, fora e dentro do lipossoma.

[0067] As propriedades dos lipossomas são influenciadas pela natureza dos lipídios usados para produzir os lipossomas. Uma ampla variedade de lipídios tem sido usada para fazer lipossomas. Estes incluem lipídios catiônicos, aniônicos e neutros. Em algumas modalidades, os

lipossomas que compreendem as composições de carotenoides (por exemplo, CTC e MTC) são aniônicos ou neutros. Em outras modalidades, os lipossomas fornecidos são catiônicos. A determinação da carga (por exemplo, aniônica, neutra ou catiônica) pode ser rotineiramente determinada medindo o potencial zeta do lipossoma. O potencial zeta do lipossoma pode ser positivo, zero ou negativo. Em algumas modalidades, o potencial zeta do lipossoma é -150 a 150 mV, ou -50 a 50 mV, ou qualquer intervalo entre os mesmos. Em algumas modalidades, o potencial zeta do lipossoma é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o potencial zeta do lipossoma é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, o potencial zeta do lipossoma é maior do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0068] Em algumas modalidades, os lipídios catiônicos são usados para produzir lipossomas catiônicos que são comumente usados como agentes de transfecção gênica. A carga positiva nos lipossomas catiônicos permite a interação com a carga negativa nas superfícies celulares. Após a ligação dos lipossomas catiônicos à célula, o lipossoma é transportado no interior da célula através de endocitose.

[0069] Em algumas formas de realização preferidas, é utilizado um lipossoma de neutro a aniônico. Numa forma de realização preferida, é utilizado um lipossoma aniônico. O uso de uma mistura de, por exemplo, lipídios neutros tais como HSPC e lipídios aniônicos tais como PEG-DSPE resulta na formação de lipossomas aniônicos que são menos propensos a se ligarem de forma não específica a células normais. A ligação específica às células tumorais pode ser alcançada usando um anticorpo de direcionamento ao tumor tal como, por exemplo, um anticorpo receptor de folato, incluindo, por exemplo, anticorpo alfa

de receptor de folato, anticorpo beta de receptor de folato e/ou anticorpo delta de receptor de folato.

[0070] Como exemplo, pelo menos um (ou alguns) dos lipídios é/são lipídios anfipáticos, definidos como tendo uma porção hidrofílica e hidrofóbica (tipicamente uma cabeça hidrofílica e uma cauda hidrofóbica). A porção hidrofóbica tipicamente se orienta em uma fase hidrofóbica (por exemplo, dentro da bicamada), enquanto a porção hidrofílica geralmente se orienta em direção à fase aquosa (por exemplo, fora da bicamada). A porção hidrofílica pode compreender grupos polares ou carregados, tais como carboidratos, fosfato, carboxílico, sulfato, amino, sulfidril, nitro, hidroxi e outros grupos semelhantes. A porção hidrofóbica pode compreender grupos apolares que incluem, sem limitação, grupos hidrocarbonados alifáticos saturados e insaturados de cadeia longa e grupos substituídos por um ou mais grupos aromáticos, ciclo-alifáticos ou heterocíclicos. Exemplos de compostos anfipáticos incluem, mas não estão limitados a fosfolipídios, aminolipídios e esfingolipídios.

[0071] Tipicamente, por exemplo, os lípidos são fosfolipídios. Os fosfolipídios incluem, sem limitação, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina e semelhantes. É para ser entendido que podem ser utilizados outros componentes da membrana lipídica, tais como colesterol, esfingomielina e cardiolipina.

[0072] Os lipídios compreendendo os lipossomas fornecidos neste documento podem ser lipídios aniônicos e neutros (incluindo zwitteriônicos e polares) incluindo fosfolipídios aniônicos e neutros. Os lipídios neutros existem em uma forma zwitteriônica neutra ou não carregada a um pH selecionado. Em pH fisiológico, tais lipídios incluem, por exemplo, dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), diacilfosfatidilcolina, diacilfosfatidiletanolamina, ceramida, esfingomielina, cefalina, colesterol, cerebrosídeos e diacilglicerois. Exemplos de lipídios zwitteriônicos incluem, sem limitação, dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) e dioleoilfosfatidilserina (DOPS). Os lipídios

aniônicos são carregados negativamente em pH fisiológico. Estes lipídios incluem, sem limitação, fosfatidilglicerol, cardiolipina, diacilfosfatidilserina, ácido diacilfosfatídico, N-dodecanoil fosfatidiletanolaminas, N-succinilfosfatidiletanolaminas, N-glutarilfosfatidiletanolaminas, lisilfosfatidilglicerois, palmitoiloleiolfosfatidilglicerol (POPG) e outros grupos modificadores aniônicos ligados a lipídios neutros.

[0073] Coletivamente, os lipídios aniônicos e neutros são referidos neste documento como lipídios não catiônicos. Tais lipídios podem conter fósforo mas não são tão limitados. Exemplos de lipídios não catiônicos incluem lecitina, lisolecitina, fosfatidiletanolamina, lisofosfatidiletanolamina, dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), dimiristoilfosfatidiletanolamina (DMPE), distearoilfosfatidi 1-etanolamina (DSPE), palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina (POPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), fosfatidilcolina de ovo (EPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), palmitoiloleiolfosfatidilglicerol (POPG), 16-0-monometil PE, 16-0-dimetil PE, 18-1-trans-PE, palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina (POPE), 1-estearoil-2-oleoilfosfatidiletanolamina (SOPE), fosfatidilserina, fosfatidil-inositol, esfingomielina, cefalina, cardiolipina, ácido fosfatídico, cerebrosídeos, dicetilfosfato e colesterol.

[0074] Os lipossomas podem ser montados usando qualquer método de montagem lipossomal usando componentes lipossomais (também referidos como componentes de lipossomas) conhecidos na técnica. Os componentes lipossomais incluem, por exemplo, lipídios, tais como DSPE, HSPC, colesterol e derivados desses componentes. Outros lipídios adequados estão comercialmente disponíveis, por exemplo, pela Avanti Polar Lipids, Inc. (Alabaster, Alabama, EUA). Uma listagem parcial de lipídios disponíveis com carga negativa ou neutra adequados para produzir lipossomas aniônicos pode

ser, por exemplo, pelo menos um dos seguintes: DLPC, DMPC, DPPC, DSPC, DOPC, DMPE, DPPE, DOPE, DMPA•Na, DPPA•Na, DOPA•Na, DMPG•Na, DPPG•Na, DOPG•Na, DMPS•Na, DPPS•Na, DOPS•Na, DOPE-Glutaril•(Na)2, tetramiristoil cardiolipina •(Na)2, DSPE-mPEG-2000•Na, DSPE-mPEG-5000•Na, e DSPE-maleimida PEG-2000•Na.

[0075] Em algumas modalidades, as composições fornecidas são formuladas em um lipossoma que compreende um lipídio catiônico. Em uma modalidade, o lipídio catiônico é selecionado dentre, sem limitação, um lipídio catiônico descrito em Pedidos Internacionais de Publicação Nºs WO2012/040184, WO2011/153120, WO2011/149733, WO2011/090965, WO2011/043913, WO2011/022460, WO2012/061259, WO2012/054365, WO2012/044638, WO2010/080724, WO2010/21865 e WO2008/103276, Pat. US Nºs 7.893.302, 7.404.969 e 8.283.333, e Pedidos de Publicação US Nºs US20100036115 e US20120202871; cada um dos quais é incorporada neste documento por referência na sua totalidade. Em outra modalidade, o lipídio catiônico pode ser selecionado dentre, sem limitação, fórmula A descrita em Pedidos Internacionais de Publicação Nºs WO2012/040184, WO2011/153120, WO201/1149733, WO2011/090965, WO2011/043913, WO2011/022460, WO2012/061259, WO2012/054365 e WO2012/044638; cada um dos quais é incorporada neste documento por referência na sua totalidade. Em ainda outra modalidade, o lipídio catiônico pode ser selecionado a partir de, sem limitação, fórmula CLI-CLXXIX da Publicação Internacional Nº WO2008103276, fórmula CLI-CLXXIX da Pat. Nº 7.893.302, fórmula CLI-CLXXXXII da Patente US Nº 7.404.969 e fórmula I-VI da Publicação de Patente US Nº US20100036115; cada uma das quais é incorporada neste documento por referência em sua totalidade. Como um exemplo não limitativo, o lipídio catiônico pode ser selecionado dentre (20Z,23Z)-N,N-dimetilnonacosa-20,23-dien-10-amina, (17Z, 20Z)-N,N-dimemilhexacosa-17,20-dien-9-amina, (1Z,19Z)-N5N-dimetil-pentacosa-16,19-dien-8-amina, (13Z,16Z)-N,N-dimetildocosa-13,16-dien-5-amina, (12Z,15Z)-N,N-dimetilhenicosa-12,15-dien-4-amina, (14Z,17Z)-N,N-

dimetiltricosa-14,17-dien-6-amina, (15Z,18Z)-N,N-dimetiltetracosa-15,18-dien-7-amina, (18Z,21Z)-N,N-dimetilheptacosa-18,21-dien-10-amina, (15Z,18Z)-N,N-dimetiltetracosa-15,18-dien-5-amina, (14Z,17Z)-N,N-dimetil-tricosa-14,17-dien-4-amina, (19Z,22Z)-N,N-dimeihiloctacosa-19,22-dien-9-amina, (18Z,21 Z)-N,N-dimetilheptacosa-18,21-dien-8-amina, (17Z,20Z)-N,N-dimetilhexacosa-17,20-dien-7-amina, (16Z,19Z)-N,N-dimetilpenta-cosa-16,19-dien-6-amina, (22Z,25Z)-N,N-dimetilhentriaconta-22,25-dien-10-amina, (21Z,24Z)-N,N-dimetil-triaconta-21,24-dien-9-amina, (18Z)-N,N-dimetilheptacos-18-en-10-amina, (17Z)-N,N-dimetil-hexacos-17-en-9-amina, (19Z,22Z)-N,N-dimetiloctacosa-19,22-dien-7-amina, N,N-dimetil-heptacos-an-10-amina, (20Z,23Z)-N-etil-N-metilnonacosa-20,23-dien-10-amina, 1-[(11Z,14Z)-1-nonilicosa-11,14-dien-1-il]pirrolidina, (20Z)-N,N-dimetil-heptacos-20-en-10-amina, (15Z)-N,N-dimetil eptacos-15-en-10-amina, (14Z)-N,N-dimetilnonacos-14-en-10-amina, (17Z)-N,N-dimetilnonacos-17-en-10-amina, (24Z)-N,N-dimetiltritriacont-24-en-10-amina, (20Z)-N,N-dimetilnonacos-20-en-10-amina, (22Z)-N,N-dimetilhentriacont-22-en-10-amina, (16Z)-N,N-dimetilpenta-cos-16-en-8-amina, (12Z,15Z)-N,N-dimetil-2-nonilhenicosa-12,15-dien-1-amina, (13Z,16Z)-N,N-dimetil-3-nonildocos-a-13,16-dien-1-amina, N,N-dimetil-1-[(1S,2R)-2-octilciclo-propil]eptadec-an-8-amina, 1-[(1S,2R)-2-hexilciclopropil]-N,N-dimetilnonadecan-10-amina, N,N-dimetil-1-[(1S,2R)-2-octilciclopropil]nonadecan-10-amina, N,N-dimetil-21-[R1S,2R)-2-octilciclopropil]henicosan-10-amina,N,N-dimetil-1-[(1S,2S)-2-{[(1R,2R)-2-pentilciclopropil]metil}ciclopropil]nonadecan-10-amina,N,N-dimetil-1-[(1S,2R)-2-octilciclopropil]hexadecan-8-amina, N,N-dimetil-[(1R,2S)-2-undecil-ciclopropil]tetradecan-5-amina, N,N-dimetil-3-{7-[(1S,2R)-2-octilciclopropil]heptil}dodecan-1-amina, 1-[(1R,2S)-2-heptilciclopropil]-N,N-dimetiloctadecan-9-amina, 1-[(1S,2R)-2-decilciclopropil]-N,N-dimetil-pentadecan-6-amina, N,N-dimetil-1-[(1S, 2R)-2-octilciclopropil]pentadecan-8-amina, R--N,N-dimetil-1-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-3-(octiloxi)propan-2-amina, S-N,N-dimetil-1-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-3-(octiloxi)propan-2-amina, 1-{2-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-1-

[(octiloxi)metil]etil}pirrolidina,(2S)-N,N-dimetil-1-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-3-[(5Z-)-oct-5-en-1-iloxi]propan-2-amina, 1-{2-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-1-[(octiloxi)metil]etil}azetidina, (2S)-1-(hexiloxi)-N,N-dimetil-3-[(9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propan-2-amina, (2S)-1-(heptiloxi)-N,N-di-metil-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propan-2-amina, N,N-dimetil-1-(noniloxi)-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]propan-2-amina, N,N-dimetil-1-[(9Z)-octadec-9-en-1-iloxi]-3-(octiloxi)propan-2-amina; (2S)-N,N-dimetil-1-[(6Z,9Z,12Z)-octadeca-6,9,12-trien-1-iloxi]-3-(octiloxi)propan-2-amina, (2S)-1-[(11Z,14Z)-icosa-11,14-dien-1-iloxi]-N,N-dimetil-3-(pentiloxi)propan-2-amina, (2S)-1-(hexiloxi)-3-[(11Z,14Z)-icosa-11,14-dien-1-iloxi]-N,N-dimetilpropan-2-amina, 1-[(11Z,14Z)-icosa-11,14-dien-1-iloxi]-N,N-dimetil 1-3-(octiloxi)propan-2-amina, 1-[(13Z,16Z)-docosa-13,16-dien-1-iloxi]-N,N-dimetil-3-(octiloxi)propan-2-amina, (2S)-1-[(13Z,16Z)-docosa-13,16-dien-1-iloxi]-3-(hexiloxi)-N,N-dimetil-propan-2-amina, (2S)-1-[(13Z)-docos-13-en-1-iloxi]-3-(hexiloxi)-N,N-dimetil propan-2-amina, 1-[(13Z)-docos-13-en-1-iloxi]-N,N-dimetil-3-(octiloxi) propan-2-amina, 1-[(9Z)-hexadec-9-en-1-iloxi]-N,N-dimetil-3-(octiloxi)propan-2-amina, (2R)-N,N-dimetil-H(1-metoiloctil)oxi]-3-[(9Z,12Z)-octa-deca-9,12-dien-1-iloxi]propan-2-amina, (2R)-1-[(3,7-dimetiloctil)oxi]-N,N-dimetil-3-R9Z,12Z)-octadeca-9,12-die-n-1-iloxilpropan-2-amina, N,N-di-metil-1-(octiloxi)-3-({8-[(1S,2S)-2-{[(1R,2R)-2-pentilciclopropil]-metil}ciclopropil]octil}oxi)propan-2-amina, N,N-dimetil-1-{[-(2-oclilciclo-propil)octil]oxi}-3-(octiloxi) propan-2-amina e (11E,20Z,23Z)-N,N-dimetilnonacosa-11,20,2-trien-10-amina ou um sal ou ácido ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0076] Em uma modalidade, o lipídio pode ser um lipídio clivável, tais como aqueles descritos em Publicação Internacional Nº WO2012/170889, que é incorporada neste documento por referência em sua totalidade

[0077] O lipídio catiônico pode ser rotineiramente sintetizado usando métodos conhecidos na técnica (*ver,* por exemplo, Pedidos Internacionais de Publicação Nºs WO2012/040184, WO2011/153120, WO2011/149733, WO2011/090965, WO201/1043913, WO2011/022460, WO2012/061259,

WO2012/054365, WO2012/044638, WO2010/080724 e WO2010/21865; cada um dos quais é incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

[0078] Derivados lipídicos podem incluir, por exemplo, pelo menos, a ligação (preferencialmente ligação covalente) de um ou mais estabilizantes estéricos e/ou grupos funcionais ao componente lipossomal após o qual os estabilizantes estéricos e/ou grupos funcionais devem ser considerados parte dos componentes lipossomais. Grupos funcionais compreendem grupos que podem ser utilizados para ligar um componente lipossomal a outra porção, tal como uma proteína. Esses grupos funcionais incluem, pelo menos, maleimida. Os estabilizantes estéricos incluem pelo menos um a partir do grupo que consiste em polietilenoglicol (PEG); poli-L-lisina (PLL); monossialogangliosídeo (GM1); poli(vinilpirrolidona) (PVP); poli(acrilamida) (PAA); poli(2-metil-2-oxazolina); poli(2-etil-2-oxazolina); fosfatidilpoliglicerol; poli[N-(2-hidroxipropil) metacrilamida]; poli-N-vinilpirrolidonas anfifílicas; polímero à base de L-aminoácido; e álcool polivinílico.

[0079] Em algumas modalidades, as composições de carotenoides fornecidas são formuladas em um complexo lipídio-policatiônico. A formação do complexo lipídio-policatiônico pode ser realizada usando métodos conhecidos na técnica e/ou conforme descrito na Pub. US Nº 2012/0178702, incorporada neste documento por referência em sua totalidade. Como um exemplo não limitativo, o policátion pode incluir um peptídeo catiônico ou um polipeptídeo tal como, sem limitação, polilisina, poliornitina e/ou poliarginina e os peptídeos catiônicos descritos na Pub Internacional. Nº WO2012/013326; incorporada neste documento por referência em sua totalidade. Em outra modalidade, a composição de carotenoide fornecida é formulada em um complexo lipídio-policatiônico que inclui ainda um lipídio neutro, tal como, sem limitação, colesterol ou dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE).

[0080] Uma vez que os componentes de um lipossoma podem incluir quaisquer moléculas (*ou seja,* química/reagente/proteína) que estão ligadas ao mesmo, em algumas modalidades, os componentes dos lipossomas fornecidos

incluem, pelo menos, um membro selecionado dentre: DSPE, DSPE-PEG, DSPE-maleimida, HSPC; HSPC-PEG; HSPC-maleimida; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em algumas modalidades, os componentes dos lipossomas fornecidos incluem DSPE, DSPE-PEG, DSPE-maleimida, HSPC; HSPC-PEG; HSPC-maleimida; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em uma modalidade preferencial, os componentes lipossomais que constituem o lipossoma compreendem DSPE; DSPE-FITC; DSPE-maleimida; colesterol; e HSPC.

[0081] Em modalidades adicionais, os lipossomas das composições de lipossomas fornecidas neste documento compreendem fosfolipídios oxidados. Em algumas modalidades, os lipossomas compreendem um fosfolipídio oxidado de um membro selecionado dentre fosfatidilserinas, fosfatidilinositóis, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas e 1-palmitoil-2-araquidonoil-sn-glicero-2-fosfato. Em algumas modalidades, os fosfolipídios têm ligações insaturadas. Em algumas modalidades, os fosfolipídios são fosfolipídios contendo ácido araquidônico. Em modalidades adicionais, os fosfolipídios são oxigenados por sn-2. Em modalidades adicionais, os fosfolipídios não são fragmentados.

[0082] Em algumas modalidades, os lipossomas das composições de lipossomas divulgadas compreendem 1-palmitoil-2-araquidonoil-sn-glicero-3-fosforilcolina (OxPAPC) oxidada. O termo "oxPAPC", conforme usado neste documento, refere-se a lipídios gerados pela oxidação de 1-palmitoil-2-araquidonil-sn-glicero-3-fosforilcolina (PAPC), que resulta em uma mistura de fosfolipídios oxidados contendo resíduos de sn-2 oxigenados fragmentados ou de comprimento total. Espécies fragmentadas oxidativamente bem caracterizadas contêm um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxila. A oxidação do resíduo de ácido araquidônico também produz fosfolipídios contendo isoprostanos esterificados. oxPAPC inclui as espécies HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, entre outros produtos oxidados presentes em oxPAPC. Em outras

modalidades, os oxPAPCs são fosfolipídios contendo expoxi-isoprostano. Em modalidades adicionais, o oxPAPC é 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6-PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-ciclopenten-ona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC) e/ou 1-palmitoil-2-(epoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-4-fosfocolina (PEIPC). Em algumas modalidades, os fosfolipídios têm ligações insaturadas. Em algumas modalidades, os fosfolipídios são fosfolipídios contendo ácido araquidônico. Em modalidades adicionais, os fosfolipídios são oxigenados por sn-2. Em modalidades adicionais, os fosfolipídios não são fragmentados.

[0083] Em algumas modalidades, os lipossomas das composições de lipossomas divulgadas compreendem um lipídio selecionado dentre: 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadec-il-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fos-focolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfo-colina. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende PGPC.

[0084] Em algumas modalidades, pelo menos um componente da bicamada lipídica lipossomal é funcionalizado (ou reativo). Como aqui utilizado, um componente funcionalizado é um componente que compreende um grupo reativo que pode ser utilizado para ligar de forma cruzada reagentes e frações ao lipídio. Se o lipídio é funcionalizado, qualquer lipossoma que se forma também é funcionalizado. Em algumas modalidades, o grupo reativo é aquele que reagirá com um reticulador (ou outra fração) para formar reticulações. O grupo reativo na bicamada lipídica lipossomal está localizado em qualquer local do lipídio, o que permite que ele entre em contato com um reticulador e seja reticulado a outra fração (por exemplo, um estabilizador estérico ou uma fração de direcionamento). Em algumas modalidades, o grupo reativo está no grupo principal do lipídio, incluindo, por exemplo, um fosfolipídio. Em algumas modalidades, o grupo reativo é um grupo maleimida. Os grupos maleimida

podem ser reticulados uns aos outros na presença de reticuladores de ditiol, incluindo, sem limitação, ditioltreitol (DTT).

[0085] Deve ser entendido que o uso de outros lipídios funcionalizados, outros grupos reativos e outros agentes de reticulação além dos descritos acima é ainda contemplado. Além dos grupos maleimida, outros exemplos de grupos reativos contemplados incluem, sem limitação, outros grupos reativos tiol, grupos amino tais como aminas primárias e secundárias, grupos carboxila, grupos hidroxila, grupos aldeído, grupos alcino, grupos azida, carbonis, grupos halo acetil (por exemplo, iodoacetil), grupos imidoéster, ésteres de N-hidroxissuccinimida, grupos sulfidril e grupos dissulfureto de piridil.

[0086] Lípidos funcionalizados e não funcionalizados estão disponíveis a partir de várias fontes comerciais, incluindo Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL) e Lipoid LLC (Newark, NJ).

[0087] Em algumas modalidades, os lipossomas incluem um estabilizante estérico que aumenta a sua longevidade em circulação. Um ou mais estabilizantes estéricos, como um polímero hidrofílico (polietilenoglicol (PEG)), um glicolipídio (monossialogangliosídeo (GM1)) ou outros, ocupam o espaço imediatamente adjacente à superfície do lipossoma e excluem outras macromoléculas deste espaço. Consequentemente, o acesso e ligação das opsoninas do plasma sanguíneo à superfície dos lipossomas são impedidos, e assim as interações de macrófagos com tais lipossomas, ou qualquer outro mecanismo de limpeza, são inibidas e a longevidade do lipossoma em circulação é aumentada. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico ou a população de estabilizadores estéricos é um PEG ou uma combinação compreendendo PEG. Em modalidades adicionais, o estabilizador estérico é um PEG ou uma combinação compreendendo PEG com um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Estes PEG(s) podem ser de qualquer estrutura tal como estrutura linear, ramificada, em estrela ou em pente e estão comercialmente disponíveis.

[0088] Em algumas modalidades, os lipossomas das composições de lipossomas fornecidas são peguilados (por exemplo, CTC lipossomal peguilado e MTC lipossomal peguilado). Em algumas modalidades, os lipossomas peguilados são solúveis em água. Ou seja, os lipossomas peguilados estão na forma de uma solução aquosa.

[0089] O diâmetro dos lipossomas fornecidos não é particularmente limitado. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro médio de, por exemplo, 20 nm a 500 nm (nanômetro), ou 20 nm a 200 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro médio de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles.

[0090] Em algumas modalidades, o pH das soluções que compreendem a composição de lipossomas é de pH 2 a 8, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o pH das soluções que compreendem a composição de lipossomas é de pH 5 a 8, ou 6 a 7, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o pH das soluções que compreendem a composição de lipossomas é de pH 6 a 7, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o pH das soluções que compreendem a composição de lipossomas é de 6 a 7,5, de 6,5 a 7,5, de 6,7 a 7,5, ou de 6,3 a 7,0, ou qualquer intervalo entre eles.

[0091] Em modalidades adicionais, a composição de lipossoma fornecida compreende um tampão. Em outras modalidades, o tampão é selecionado dentre HEPES, citrato ou fosfato de sódio (por exemplo, fosfato de sódio monobásico e/ou dibásico). Em algumas modalidades, o tampão é HEPES. Em algumas modalidades, o tampão é citrato. Em algumas modalidades, o tampão é fosfato de sódio (por exemplo, fosfato de sódio monobásico e/ou dibásico). Em algumas modalidades, o tampão está a uma concentração de 15 a 200 mM, ou qualquer intervalo entre elas. Em ainda outras modalidades, o tampão está a uma concentração de 5 a 200 mM, 15 a 200, 5 a 100 mM, 15 a 100 mM, 5 a 50 mM, 15 a 50 mM, 5 a 25 mM, 5 a 20 mM, 5 a 15 mM, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o

tampão é HEPES a uma concentração de 5 a 200 mM, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o tampão é citrato a uma concentração de 5 a 200 mM, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o tampão é fosfato de sódio a uma concentração de 5 a 200 mM, ou qualquer intervalo entre elas.

[0092] Em modalidades adicionais, a composição de lipossomas contém um ou mais lioprotetores ou crioprotetores. Em algumas modalidades, o crioprotetor é manitol, trealose, sorbitol ou sacarose. Em algumas modalidades, o lioprotetor e/ou crioprotetor está presente na composição a 1 a 20%, ou 5 a 20% em peso, ou qualquer intervalo entre eles.

[0093] Em modalidades adicionais, a composição de lipossoma fornecida compreende um agente de tonicidade. Em algumas modalidades, a concentração (porcentagem em peso) do agente de tonicidade é de 0,1-20%, 1-20%, 0,5-15%, 1-15% ou 1-50% ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas inclui um açúcar (por exemplo, trealose, maltose, sacarose, lactose, manose, manitol, glicerol, dextrose, frutose, *etc.*). Em outras modalidades, a concentração (porcentagem em peso) do açúcar é de 0,1-20%, 1-20%, 0,5-15%, 1%-15% ou 1-50%, ou qualquer intervalo entre elas.

[0094] Em algumas modalidades, a composição de lipossoma fornecida compreende trealose. Em modalidades adicionais, a porcentagem em peso da concentração de trealose é de 0,1-20%, 1-20%, 0,5-15%, 1%-15%, 5-20% ou 1-50% ou qualquer intervalo entre elas. Em ainda outras modalidades, a concentração (porcentagem em peso) de trealose é de 1-15% ou qualquer intervalo entre eles. Em uma modalidade adicional, a trealose está presente a cerca de 5% a 20% em peso de trealose ou qualquer combinação de um ou mais lioprotetores ou crioprotetores a uma concentração total de 5% a 20%. Em algumas modalidades, o pH da composição de lipossomas é de 6 a 7,5, de 6,5 a 7,5, de 6,7 a 7,5, ou de 6,3 a 7,0, ou qualquer intervalo entre eles.

[0095] Em algumas modalidades, a composição de lipossoma

compreende dextrose. Em algumas modalidades, a porcentagem em peso da concentração de dextrose é de 0,1-20%, 1-20%, 0,5-15%, 1-15%, 5-20% ou 1-50% ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades particulares, a concentração (porcentagem em peso) de dextrose é de 1-20% ou qualquer intervalo entre elas. Em uma modalidade adicional, a dextrose está presente a cerca de 1 a 20% em peso de dextrose ou qualquer combinação de um ou mais lioprotetores ou crioprotetores a uma concentração total de 1% a 20%, ou 5% a 20%, ou qualquer intervalo entre elas.

[0096] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, a composição compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma é peguilado. Em algumas modalidades, o lipossoma é direcionado. Em algumas modalidades, o lipossoma não é peguilado e direcionado. Em algumas modalidades, o lipossoma não é peguilado e não é direcionado. Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000 ou menos de 5.000, moléculas do carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o carotenoide ionizável encapsulado é trans-crocetina, trans-norbixina ou um carotenoide ionizável fornecido em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma encapsula uma pluralidade de carotenoides ionizáveis (por exemplo, uma combinação de trans-crocetina, trans-norbixina e/ou um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento).

[0097] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado e não

direcionado que encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é trans-crocetina. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é trans-norbixina. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é um carotenoide fornecido em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e não direcionado contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000 ou menos de 5.000, moléculas do carotenoide. Em algumas modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma encapsula uma pluralidade de carotenoides. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula uma pluralidade de carotenoides ionizáveis (por exemplo, uma combinação de trans-crocetina, trans-norbixina e/ou um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento).

[0098] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma peguilado que encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000 ou menos de 5.000, moléculas do carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas do carotenoide ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é trans-crocetina. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é trans-norbixina. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é um carotenoide fornecido

em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado encapsula uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma encapsula uma pluralidade de carotenoides ionizáveis (por exemplo, uma combinação de trans-crocetina, trans-norbixina e/ou um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento). Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado é direcionado. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado não é direcionado.

[0099] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma direcionado que encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma direcionado compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento está ligada a um ou a ambos dentre um PEG e o exterior do lipossoma. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, fração de direcionamento se liga ao antígeno de superfície com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) em um intervalo de 50×10^{-12} a 10×10^{-6} conforme determinado usando a análise por BIACORE®. Em outras modalidades, o Kd é determinado usando uma técnica de ressonância de plasmônica de superfície em que um antígeno contendo o epítopo é imobilizado, a fração de direcionamento serve como analito e as seguintes condições são usadas: tampão MES 10 mM, monolaurato de polioxietileno sorbitano a 0,05% e NaCl 150 mM a 37°C. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento compreende uma proteína ou folato conjugado com afinidade específica para um ou mais receptores de folato selecionados dentre: receptor alfa de folato (FR-α), receptor beta de folato (FR-

β) e receptor delta de folato (FR δ). Em algumas modalidades, o lipossoma direcionado contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. O lipossoma direcionado pode ser peguilado ou não peguilado.

[0100] Em algumas modalidades, o lipossoma direcionado é peguilado e encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma direcionado e peguilado contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma direcionado e peguilado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é trans-crocetina. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é trans-norbixina. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é um carotenoide fornecido em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0101] Em outras modalidades, o lipossoma direcionado não é peguilado e encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma direcionado não peguilado contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é trans-crocetina. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é trans-norbixina. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável encapsulado é um carotenoide fornecido em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento. Em modalidades adicionais, o lipossoma direcionado e não peguilado encapsula

uma pluralidade de carotenoides. Em modalidades adicionais, o lipossoma encapsula uma pluralidade de carotenoides ionizáveis (por exemplo, uma combinação de trans-crocetina, trans-norbixina e/ou um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento).

[0102] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição de lipossoma peguilado que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável fornecido em qualquer um e encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000 ou menos de 5.000, moléculas do carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como dois ou mais dos carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0103] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma peguilado e direcionado que encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado e direcionado contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado e direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende

uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como dois ou mais dos carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0104] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma peguilado e não direcionado que encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado e não direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma peguilado e não direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides ionizáveis, tais como dois ou mais dos carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0105] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado que encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000 ou menos de 5.000, moléculas do carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma não peguilado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como dois ou mais dos carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0106] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma

composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado e direcionado que encapsula um sal de carotenoide ionizável e encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e direcionado contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma não peguilado e direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como dois ou mais dos carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0107] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado e não direcionado que encapsula um sal de carotenoide ionizável e encapsula um sal de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula o sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28]. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e não direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000 moléculas do carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma não peguilado e não direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como dois ou mais dos carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0108] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição de lipossoma peguilado que compreende um lipossoma que encapsula um sal de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma

contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, ou menos de 5.000 moléculas de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-crocetina ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0109] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma peguilado e direcionado que encapsula um sal de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado e direcionado contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado e direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-crocetina ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma peguilado e direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0110] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma peguilado e não direcionado que encapsula um sal de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado e não direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-crocetina ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma peguilado e não direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28]

e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0111] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado que encapsula o sal de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, ou menos de 5.000 moléculas de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-crocetina ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma não peguilado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0112] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado e direcionado que encapsula um sal de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e direcionado contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-crocetina ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma não peguilado e direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0113] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado e não direcionado que encapsula um sal de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e não direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-crocetina ou

qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma não peguilado e não direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0114] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição de lipossoma peguilado que compreende um lipossoma que encapsula um sal de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, ou menos de 5.000 moléculas de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0115] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma peguilado e direcionado que encapsula um sal de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado e direcionado contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado e direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma peguilado e direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0116] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma

composição de lipossoma que compreende um lipossoma peguilado e não direcionado que encapsula um sal de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma peguilado e não direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma peguilado e não direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0117] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado que encapsula o sal de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, ou menos de 5.000 moléculas de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre elas. Em modalidades adicionais, o lipossoma não peguilado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides ionizáveis fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0118] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado e direcionado que encapsula um sal de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e direcionado contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma não peguilado e direcionado compreende uma pluralidade de

carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0119] Em modalidades adicionais, a divulgação fornece uma composição de lipossoma que compreende um lipossoma não peguilado e não direcionado que encapsula um sal de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma não peguilado e não direcionado contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma não peguilado e não direcionado compreende uma pluralidade de carotenoides. Em outras modalidades, o lipossoma compreende uma pluralidade de carotenoides ionizáveis, tais como um ou mais carotenoides fornecidos em [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D, neste documento.

[0120] Em algumas modalidades, as composições de lipossomas fornecidas compreendem um lipossoma que encapsula um ou mais sais de carotenoides ionizáveis (por exemplo, sal divalente, trivalente ou tetravalente de um carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1]-[28] e/ou FIGs. 1A-1D)) e um ou mais carreadores aquosos farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas contém trealose. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas contém 1% a 50% em peso de trealose. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas contém HBS a uma concentração de entre 1 a 200 mM e um pH entre 2 a 8. Em algumas modalidades, a composição de lipossoma tem um pH de 5-8, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas tem um pH de 6-7, ou qualquer intervalo entre eles.

[0121] Em outras modalidades, as composições de lipossomas fornecidas compreendem um lipossoma que encapsula um sal de trans-crocetina e um ou mais carreadores aquosos farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas contém trealose. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas contém 1% a 50% em peso de

trealose. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas contém HBS a uma concentração de 1 a 200 mM e um pH de 2-8, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas tem um pH de 5-8, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas tem um pH de 6-7, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o sal de trans-crocetina fornecido é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o sal de trans-crocetina é CTC. Em algumas modalidades, o sal de trans-crocetina é MTC.

[0122] Em outras modalidades, as composições de lipossomas fornecidas compreendem um lipossoma que encapsula um sal de trans-norbixina e um ou mais carreadores aquosos farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas contém trealose. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas contém 1% a 50% em peso de trealose. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas contém HBS a uma concentração de 1 a 200 mM e um pH de 2-8, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas tem um pH de 5-8, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a solução de lipossomas tem um pH de 6-7, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o sal de trans-norbixina fornecido é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o sal de trans-norbixina é CTN. Em algumas modalidades, o sal de trans-norbixina é MTN.

[0123] Os lipossomas fornecidos compreendem um compartimento aquoso fechado por pelo menos uma bicamada lipídica. Quando os lipídios que incluem um grupo de cabeça hidrofílico são dispersos em água, eles podem formar espontaneamente membranas de bicamadas, referidas como lamelas. As lamelas são compostas por duas folhas de monocamada de moléculas lipídicas com suas superfícies não polares (hidrofóbicas) voltadas uma para a outra e suas superfícies polares (hidrofílicas) voltadas para o meio aquoso. O

termo lipossoma inclui vesículas unilamelares que são compostas por uma única bicamada lipídica e geralmente têm um diâmetro no intervalo de cerca de 20 a cerca de 500 nm, cerca de 50 a cerca de 300 nm, cerca de 50 a cerca de 150 nm, cerca de 30 a cerca de 1000 nm, cerca de 30 a cerca de 175 nm, cerca de 80 a cerca de 400 nm, ou cerca de 80 a cerca de 120 nm. Os lipossomas também podem ser multilamelares, que geralmente têm um diâmetro no intervalo de 0,5 a 10 um, com algo entre duas a centenas de bicamadas lipídicas concêntricas alternando com camadas de uma fase aquosa. Em algumas modalidades, os lipossomas podem incluir vesículas multilamelares (MLV), vesículas grandes unilamelares (LUV) e vesículas pequenas unilamelares (SUV). Os lipídios do lipossoma podem ser catiônicos, zwitteriônicos, neutros ou aniônicos, ou qualquer mistura dos mesmos.

[0124] Qualquer combinação adequada de lipídios pode ser usada para fornecer os lipossomas e nanopartículas de lipídios fornecidos neste documento. As composições lipídicas podem ser adaptadas para afetar características tais como taxas de vazamento, estabilidade, tamanho de partícula (por exemplo, diâmetro do lipossoma), potencial zeta, ligação de proteína, circulação in vivo e/ou acúmulo em tecidos ou órgãos. Por exemplo, DSPC e/ou colesterol podem ser usados para diminuir o vazamento de lipossomas. Os lipídios negativos ou positivos, tais como DSPG e/ou DOTAP, podem ser incluídos para afetar a carga de superfície de um lipossoma ou nanopartícula de lipídio. Em algumas modalidades, as composições lipídicas podem incluir cerca de dez ou menos tipos de lipídios, ou cerca de cinco ou menos tipos de lipídios, ou cerca de três ou menos tipos de lipídios. Em algumas modalidades, a porcentagem molar (mol%) de um tipo específico de lipídio presente compreende tipicamente de cerca de 0% a cerca de 10%, de cerca de 10% a cerca de 30%, de cerca de 30% a cerca de 50%, de cerca de 50% a cerca de 70%, de cerca de 70% a cerca de 90%, de cerca de 90% a 100% do lipídio total presente em um lipossoma ou nanopartícula de lipídio. Em algumas modalidades, o lipossoma terapêutico compreende 40-80 mol% de

DSPC, 5-50 mol% de colesterol, 0-30 mol% de DSPG e 0-10 mol% de DSPE-PEG(2000). Em algumas modalidades, o lipossoma de ataque compreende 40-70 mol% de DPPC, 5-20 mol% de colesterol, 0-20 mol% de DOTAP e 20-40 mol% de TPGS.

[0125] Dependendo da aplicação desejada, o tamanho de partícula (diâmetro) do lipossoma pode ser regulado. Por exemplo, quando se pretende distribuir o lipossoma ao tecido cancerígeno ou tecido inflamado pelo efeito de Permeabilidade e Retenção Aumentada (EPR) como um produto de injeção ou semelhante, é preferencial que o diâmetro do lipossoma seja de 20-500 nm, 30-175 nm, ou 50-150 nm, ou qualquer intervalo entre eles. No caso em que a intenção é transmitir o lipossoma ao macrófago, é preferencial que o diâmetro do lipossoma seja de 30 a 1000 nm, ou 80 a 400 nm, ou qualquer intervalo entre eles. No caso em que a composição de lipossomas é para ser usada como uma preparação oral ou preparação transdérmica, o tamanho de partícula do lipossoma pode ser ajustado em vários mícrones. Deve-se notar que, no tecido normal, as paredes vasculares servem como barreiras (porque as paredes vasculares são densamente constituídas por células endoteliais vasculares) e as micropartículas, tais como supermoléculas e lipossomas de tamanho especificado, não podem ser distribuídas dentro do tecido. No entanto, no tecido doente, as paredes vasculares são frouxas (porque existem interstícios entre as células endoteliais vasculares), aumentando a permeabilidade vascular e as supermoléculas e micropartículas podem ser distribuídas para o tecido extravascular (permeabilidade aumentada). Além disso, o sistema linfático está bem desenvolvido no tecido normal, mas sabe-se que o sistema linfático não se desenvolve no tecido doente e que as supermoléculas ou micropartículas, uma vez incorporadas, não são recicladas através do sistema geral e são retidas no tecido doente (retenção aumentada), que forma a base do efeito EPR (Wang *et al.*, Ann. Rev. Med. 63:185-198 (2012); Peer *et al.,* Nat. Nanotech. 2:751-760 (2007); Gubernator, Exp. Opin. Drug Deliv. 8:565-580 (2011); Huwyler *et al.,* Int. J. Nanomed. 3:21-29 (2008);

Maruyama *et al.* Adv. Drug Deliv. Rev. 63:161-169 (2011); Musacchio e Torchilin Front. Biosci. 16:1388-1412 (2011); Baryshnikov Vest. Ross. Akad. Med. Nauk. 23-31 (2012); e Torchilin Nat. Rev. Drug Disc. 4:145-160 (2005)). Assim, é possível controlar a farmacocinética dos lipossomas ajustando o tamanho das partículas dos lipossomas (diâmetro).

[0126] O tamanho dos lipossomas nas composições de lipossomas fornecidas pode variar de, por exemplo, 0,5 nm a 10 um, ou 20 nm a 5 um, dependendo da composição fosfolipídica, do método usado para sua preparação e do uso terapêutico destinado dos lipossomas. Em algumas modalidades, o diâmetro médio dos lipossomas na composição de lipossomas fornecida é de 20 nm a 500 nm, 50 nm a 200 nm ou 20 nm a 200 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma, o diâmetro médio do lipossoma é de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles (por exemplo, 85-115 nm, 90-110 nm, 95-110 nm ou 95-105 nm). Em algumas modalidades, o diâmetro médio dos lipossomas na composição de lipossomas fornecida é de 10-250 nm, ou qualquer intervalo entre eles (por exemplo, 10-225 nm, 10-200 nm, 10-175 nm, 10-150 nm, 40-150 nm, 50-150 nm, 60-150 nm, 70-150 nm, 80-150 nm, 90-150 nm, 100-150 nm, 10-125 nm, 10-100 nm, 10-75 nm, 10-50 nm, 50-100 nm, 50-90 nm, 50-80 nm, 50-70 nm, 50-60 nm, 60-100 nm, 60-90 nm, 60-80 nm, 60-70 nm, 70-100 nm, 70-90 nm, 70-80 nm, 80-100 nm, 80-90 nm, ou 90-100 nm). Em algumas modalidades, o diâmetro médio dos lipossomas na composição de lipossomas fornecida é de 100-250 nm, ou qualquer intervalo entre (por exemplo, 100-225 nm, 100-200 nm, 100-175 nm ou 100-150 nm). Em outras modalidades, o diâmetro médio dos lipossomas na composição de lipossomas fornecida é de 10-100 nm, ou qualquer intervalo entre eles (por exemplo, de cerca de 10-90 nm, 10-80 nm, 10-70 nm, 10-60 nm ou 10-50 nm). Em algumas modalidades, o diâmetro médio dos lipossomas na composição de lipossomas fornecida é inferior a cerca de 500 nm, 450 nm, 400 nm, 350 nm, 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 145 nm, 150 nm, 135 nm, 130 nm, 125 nm, 120 nm, 115 nm, 110 nm, 105 nm,

100 nm, 95 nm, 90 nm, 85 nm, 80 nm, 75 nm, 70 nm, 65 nm, 60 nm, 55 nm, ou 50 nm, 45 nm, ou 40 nm. A dispersão de luz laser dinâmica é um método usado para medir o diâmetro de lipossomas que é bem conhecido pelos versados na técnica. O diâmetro dos lipossomas (DLP) pode ser rotineiramente determinado usando quaisquer técnicas e equipamentos conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, dispersão dinâmica de luz laser (analisador de tamanho de partícula Coulter N4), o Zetasizer Nano ZSP (Malvern, Reino Unido) e um ELS-8000 (Otsuka Electronics Co., Ltd.)).

[0127] Em algumas modalidades, as composições de lipossomas fornecidas têm uma distribuição de tamanho (diâmetro) monodispersa. "Monodisperso" e "distribuição de tamanho homogênea" são usados indistintamente neste documento e descrevem uma pluralidade de nanopartículas ou micropartículas lipossomais em que as partículas têm o mesmo ou quase o mesmo diâmetro. Conforme usado neste documento, uma distribuição monodispersa refere-se a distribuições de partículas em que 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% ou mais da distribuição de partículas está dentro de 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, ou 10% do diâmetro médio da massa.

[0128] Em algumas modalidades, a população de lipossomas em uma composição de lipossomas fornecida é relativamente homogênea. Em algumas modalidades, a população de lipossomas em uma composição de lipossomas fornecida é heterogênea. Um índice de polidispersividade pode ser usado para indicar a homogeneidade de uma composição de nanopartículas, por exemplo, a distribuição do tamanho de partícula (diâmetro) das composições de nanopartículas. Um índice de polidispersidade pequeno (por exemplo, inferior a 0,3) geralmente indica uma distribuição de tamanho de partícula estreita. Em algumas modalidades, a população de lipossomas em uma composição de lipossomas fornecida tem um índice de polidispersidade de 0 a 0,25, ou 0,01 a 0,1, ou qualquer intervalo entre eles (por exemplo, 0,001

a 0,2, 0,005 a 0,1, 0,005 a 0, 0,005 a 0,09, 0,009 a 0,09, 0,01 a 0,08, 0,02 a 0,09 ou 0,02 a 0,07, ou qualquer intervalo entre eles.

[0129] Em algumas modalidades, os lipossomas na população de lipossomas em uma composição de lipossomas fornecida diferem em sua composição lipídica, razão molar de componentes lipídicos, tamanho, carga (potencial zeta), ligantes de direcionamento e/ou combinações dos mesmos.

[0130] O potencial zeta de uma composição de nanopartículas pode ser usado para indicar o potencial eletrocinético da composição. Por exemplo, o potencial zeta pode descrever a carga de superfície de uma composição de nanopartículas. As composições de nanopartículas com cargas relativamente baixas, positivas ou negativas, são geralmente desejáveis, pois espécies mais altamente carregadas podem interagir de forma indesejável com células, tecidos e outros elementos do corpo. Em algumas modalidades, o potencial zeta de uma composição de nanopartículas pode ser de cerca de -10 mV a cerca de +20 mV, de cerca de -10 mV a cerca de +15 mV, de cerca de -10 mV a cerca de +10 mV, de cerca de -10 mV a cerca de +5 mV, de cerca de -10 mV a cerca de 0 mV, de cerca de -10 mV a cerca de -5 mV, de cerca de -5 mV a cerca de +20 mV, de cerca de -5 mV a cerca de +15 mV, de cerca de -5 mV a cerca de +10 mV, de cerca de -5 mV a cerca de +5 mV, de cerca de -5 mV a cerca de 0 mV, de cerca de 0 mV a cerca de +20 mV, de cerca de 0 mV a cerca de +15 mV, de cerca de 0 mV a cerca de +10 mV, de cerca de 0 mV a cerca de +5 mV, de cerca de +5 mV a cerca de +20 mV, de cerca de +5 mV a cerca de +15 mV, ou de cerca de +5 mV a cerca de +10 mV. O potencial zeta do lipossoma pode ser determinado rotineiramente usando técnicas e equipamentos conhecidos na técnica incluindo, por exemplo, dispersão dinâmica de luz (Zetasizer Nano ZSP, Malvern, Reino Unido) e eletroforese Doppler a laser.

[0131] A eficiência de encapsulação de um agente terapêutico e/ou profilático, tal como um carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina), descreve a quantidade de agente terapêutico e/ou profilático que é

encapsulado ou de outra forma associado a uma composição de nanopartículas após a preparação, em relação à quantidade inicial fornecida. A eficiência de encapsulamento é desejavelmente alta (por exemplo, perto de 100%). A eficiência de encapsulação pode ser medida, por exemplo, comparando a quantidade de agente terapêutico e/ou profilático em uma solução contendo a composição de nanopartículas antes e após a remoção da droga terapêutica e/ou profilática não encapsulada. Para as composições de lipossomas descritas neste documento, a eficiência de encapsulação de um carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina) pode ser de pelo menos 50%, por exemplo, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%. Em algumas modalidades, a eficiência de encapsulamento é de pelo menos 80%. Em certas modalidades, a eficiência de encapsulamento é de pelo menos 90%. Em certas modalidades, a eficiência de encapsulamento é de pelo menos 95%. Em certas modalidades, a eficiência de encapsulamento é de pelo menos 98%.

[0132] Em modalidades adicionais, as composições de lipossomas fornecidas contêm lipossomas que encapsulam um sal de um carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, a razão carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina)/lipídio da composição de lipossoma fornecida é de 1 a 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão carotenoide ionizável/lipídio da composição de lipossomas é de 10 a 200 g/mol, 10 a 150 g/mol, 10 a 100 g/mol, 20 a 200 g/mol, 20 a 150 g/mol, 20 a 100 g/mol, 30 a 200 g/mol, 30 a 150 g/mol, 30 a 100 g/mol, 40 a 200 g/mol, 40 a 150 g/mol, 40 a 100 g/mol, 50 a 200 g/mol, 50 a 150 g/mol, ou 50 a 100 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão carotenoide ionizável/lipídio é de 30 a 90 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão carotenoide ionizável/lipídio é de 30 a 50 g/mol, 40 a 60 g/mol, 50 a 70 g/mol, 60 a 80 g/mol, ou 70 a 90 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula um sal de carotenoide ionizável de acordo com qualquer um dentre [1] a [27].

Em algumas modalidades, o lipossoma encapsula um sal de carotenoide ionizável apresentado em qualquer uma das FIGs. 1A-1D.

[0133] Em algumas modalidades, a composição de lipossomas contém lipossomas que encapsulam um sal de trans-crocetina. Em algumas modalidades, a razão trans-crocetina/lipídio da composição de lipossoma fornecida é de 1 a 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão trans-crocetina/lipídio da composição de lipossomas é de 10 a 200 g/mol, 10 a 150 g/mol, 10 a 100 g/mol, 20 a 200 g/mol, 20 a 150 g/mol, 20 a 100 g/mol, 30 a 200 g/mol, 30 a 150 g/mol, 30 a 100 g/mol, 40 a 200 g/mol, 40 a 150 g/mol, 40 a 100 g/mol, 50 a 200 g/mol, 50 a 150 g/mol, ou 50 a 100 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão trans-crocetina/lipídio é de 30 a 90 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão trans-crocetina/lipídio é de 30 a 50 g/mol, 40 a 60 g/mol, 50 a 70 g/mol, 60 a 80 g/mol, ou 70 a 90 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas.

[0134] Em algumas modalidades, a composição de lipossomas contém lipossomas que encapsulam um sal de trans-norbixina. Em algumas modalidades, a razão trans-norbixina/lipídio da composição de lipossoma fornecida é de 1 a 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão trans-norbixina/lipídio da composição de lipossomas é de 10 a 200 g/mol, 10 a 150 g/mol, 10 a 100 g/mol, 20 a 200 g/mol, 20 a 150 g/mol, 20 a 100 g/mol, 30 a 200 g/mol, 30 a 150 g/mol, 30 a 100 g/mol, 40 a 200 g/mol, 40 a 150 g/mol, 40 a 100 g/mol, 50 a 200 g/mol, 50 a 150 g/mol, ou 50 a 100 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão trans-norbixina/lipídio é de 30 a 90 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão trans-norbixina/lipídio é de 30 a 50 g/mol, 40 a 60 g/mol, 50 a 70 g/mol, 60 a 80 g/mol, ou 70 a 90 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas.

[0135] Em algumas modalidades, a composição de lipossomas é tamponada usando um tampão zwitteriônico. Adequadamente, o tampão

zwitteriônico é um ácido aminoalcanossulfônico ou sal adequado. Exemplos de tampões aminoalcanossulfônicos incluem, sem limitação, HEPES, HEPPS/EPPS, MOPS, MOBS e PIPES. Preferencialmente, o tampão é um tampão farmaceuticamente aceitável, adequado para uso em humanos, tal como para uso em um produto de injeção comercial. Mais preferencialmente, o tampão é HEPES. A composição de lipossomas pode incluir um AGP.

[0136] Em algumas modalidades, a composição de lipossomas é tamponada usando HEPES. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas é tamponada usando HEPES com um pH de cerca de 7.

[0137] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é uma composição de lipossomas que compreende um lipossoma catiônico. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta de 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm, 30 nm a 175 nm, 50 nm a 200 nm, ou 50 nm a 150 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas catiônicos têm um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a composição do lipossoma compreende pelo menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais de 75%, p/p de um carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina). Em algumas modalidades, durante o processo de preparação da composição de lipossomas, pelo menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 97% da matéria-prima de um carotenoide ionizável é encapsulado (aprisionado) nos lipossomas da composição de lipossomas. Em modalidades adicionais, o carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina) encapsulado pelo lipossoma está em uma solução tamponada com HEPES dentro do

lipossoma. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende pelo menos um OxPAPC.

[0138] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica fornecida é uma composição de lipossomas que compreende um lipossoma aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma aniônico ou neutro tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm, 30 nm a 175 nm, ou 50 nm a 150 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma aniônico ou neutro tem um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma aniônico tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm, 30 nm a 175 nm, ou 50 nm a 150 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em modalidades adicionais, o lipossoma aniônico tem um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma neutro tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm, 30 nm a 175 nm, ou 50 nm a 150 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma neutro tem um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende pelo menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais de 75%, p/p do carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina). Em algumas modalidades, durante o processo de preparação da composição de lipossomas, pelo menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais de 75% da matéria prima do carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina) é encapsulado (aprisionado) nos lipossomas. Em algumas modalidades, a composição do

lipossoma compreende pelo menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais de 75%, p/p do carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina). Em algumas modalidades, a composição do lipossoma aniônico ou neutro compreende pelo menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais de 75%, p/p do carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina). Em algumas modalidades, a composição do lipossoma compreende pelo menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% ou mais de 75%, p/p do carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina). Em modalidades adicionais, o carotenoide ionizável (por exemplo, trans-crocetina) encapsulado pelo lipossoma aniônico ou neutro está em uma solução tamponada com HEPES dentro do lipossoma. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende pelo menos um OxPAPC.

[0139] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica fornecida é uma composição de lipossomas que compreende um lipossoma que compreende pelo menos um OxPAPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC é um oxidado e/ou fosfolipídio contendo resíduos de sn-2 oxigenados fragmentados. Em algumas modalidades, o OxPAPC é um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo um grupo ômega-aldeído ou ômega-carboxila. Em algumas modalidades, o OxPAPC é um fosfolipídio oxidado selecionado dentre HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC. Em algumas modalidades, o OxPAPC é um fosfolipídio contendo expoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o OxPAPC é PGPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ou pelo menos 30%, de OxPAPC. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas tem um lipossoma catiônico que compreende 0,01% -35%, 0,1% -30%, 1% -25%, 3-20% ou 5-15%, de OxPAPC ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a composição de lipossoma compreende um lipossoma catiônico. Em algumas modalidades, a composição de lipossoma compreende um lipossoma neutro. Em algumas

modalidades, a composição de lipossoma compreende um lipossoma aniônico. Em modalidades adicionais, a composição de lipossomas compreende pelo menos um lipossoma contendo um OxPAPC que tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm, 30 nm a 175 nm, ou 50 nm a 150 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, a composição de lipossomas compreende pelo menos um lipossoma contendo um OxPAPC que tem um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles.

[0140] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica fornecida é uma composição de lipossomas compreendendo um lipossoma catiônico que compreende pelo menos 0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ou pelo menos 30%, de OxPAPC. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas tem um lipossoma catiônico que compreende 0,01% -35%, 0,1% -30%, 1% -25%, 3-20% ou 5-15%, de OxPAPC ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ou pelo menos 30%, de OxPAPC. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas tem um lipossoma catiônico que contém cerca de 10% de OxPAPC. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas tem um lipossoma catiônico que compreende pelo menos 0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ou pelo menos 30%, de PGPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende 0,01% -35%, 0,1% -30%, 1% -25%, 3-20% ou 5-15%, de PGPC ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a composição de lipossomas tem um lipossoma catiônico que compreende cerca de 10% de PGPC.

[0141] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é uma composição de lipossomas compreendendo um lipossoma aniônico ou neutro que compreende pelo menos 0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ou pelo menos 30%, de OxPAPC. Em algumas modalidades, a composição lipossomal tem um lipossoma aniônico ou neutro que compreende 0,01% -35%, 0,1% -30%, 1% -25%, 3-20% ou 5-15%, de OxPAPC ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos

0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ou pelo menos 30%, de OxPAPC. Em algumas modalidades, a composição lipossomal tem um lipossoma aniônico ou neutro que contém cerca de 10% de OxPAPC. Em algumas modalidades, a composição lipossomal tem um lipossoma aniônico ou neutro que compreende pelo menos 0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ou pelo menos 30%, de PGPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende 0,01% -35%, 0,1% -30%, 1% -25%, 3-20% ou 5-15%, de PGPC ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a composição lipossomal tem um lipossoma aniônico ou neutro que contém cerca de 10% de PGPC.

[0142] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é uma composição lipossomal compreendendo um lipossoma neutro que compreende pelo menos 0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ou pelo menos 30%, de OxPAPC. Em algumas modalidades, a composição lipossomal contendo OxPAPC neutro compreende 0,01% -35%, 0,1% -30%, 1% -25%, 3-20% ou 5-15%, de OxPAPC ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a composição lipossomal contendo OxPAPC neutro compreende cerca de 10% de OxPAPC. Em algumas modalidades, a composição lipossomal contendo OxPAPC neutro compreende pelo menos 0,01%, 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ou pelo menos 30%, de PGPC. Em algumas modalidades, a composição lipossomal contendo PGPC neutro compreende 0,01% -35%, 0,1% -30%, 1% -25%, 3-20% ou 5-15%, de PGPC ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a composição lipossomal contendo OxPAPC neutro compreende cerca de 10% de PGPC.

[0143] Em modalidades adicionais, um lipossoma na composição lipossomal é peguilado.

[0144] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica fornecida é uma composição lipossomal não direcionada. Ou seja, os lipossomas na composição lipossomal não têm afinidade específica para um epítopo (por exemplo, um epítopo em um antígeno de superfície) expresso na

superfície de uma célula alvo de interesse. Em outras modalidades, a composição lipossomal não direcionada é peguilada.

[0145] Em alguns casos, o acúmulo de lipossomas em um sítio alvo pode ser devido às características de permeabilidade e retenção aumentadas de certos tecidos, tais como tecidos cancerígenos. O acúmulo de tal maneira frequentemente resulta em parte devido ao tamanho do lipossoma e pode não exigir funcionalidade de direcionamento especial. Em outras modalidades, os lipossomas fornecidos incluem um agente de direcionamento. Geralmente, os agentes de direcionamento podem se associar a qualquer alvo de interesse, tal como um alvo associado a um órgão, tecido, célula, matriz extracelular ou região intracelular. Em certas modalidades, um alvo pode ser associado a um determinado estado de doença, tal como uma condição cancerígena. Em algumas modalidades, o componente de direcionamento pode ser específico para apenas um alvo, tal como um receptor. Alvos adequados podem incluir, sem limitação, um ácido nucleico, tal como um DNA, RNA ou derivados modificados dos mesmos. Alvos adequados também podem incluir, sem limitação, uma proteína, tal como uma proteína extracelular, um receptor, um receptor de superfície celular, um marcador tumoral, uma proteína transmembranar, uma enzima ou um anticorpo. Alvos adequados podem incluir um carboidrato, tal como um monossacarídeo, dissacarídeo ou polissacarídeo que pode estar, por exemplo, presente na superfície de uma célula.

[0146] Em certas modalidades, um agente de direcionamento pode incluir um ligante alvo (por exemplo, um peptídeo contendo RGD), uma molécula pequena que imita um ligante alvo (por exemplo, um ligante mimético de peptídeo) ou um anticorpo ou fragmento de anticorpo específico para um alvo particular. Em algumas modalidades, um agente de direcionamento pode incluir ainda derivados de ácido fólico, derivados de B-12, peptídeos de RGD de integrina, derivados de NGR, derivados de somatostatina ou peptídeos que se ligam ao receptor de somatostatina, por exemplo, octreotídeo e octreotato e semelhantes. Em algumas modalidades, os agentes de direcionamento incluem

um aptâmero. Os aptâmeros podem ser projetados para se associar ou vincular a um alvo de interesse. Os aptâmeros podem ser compostos por, por exemplo, DNA, RNA e/ou peptídeos, e certos aspectos dos aptâmeros são conhecidos na técnica. (*Ver,* por exemplo, Klussman, Ed., The Aptamer Handbook, Wiley-VCH (2006); Nissenbaum, Trends in Biotech. 26(8): 442-449 (2008)).

[0147] Em outras modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma direcionado. Ou seja, o lipossoma contém uma fração de direcionamento que tem afinidade específica para um epítopo (por exemplo, um antígeno de superfície ou outra molécula) em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento do lipossoma não está ligada ao lipossoma por meio de uma ligação covalente. Em outras modalidades, a fração de direcionamento do lipossoma está ligada a um ou a ambos dentre um PEG e o exterior do lipossoma. Em outras modalidades, o lipossoma direcionado é peguilado. As funções da fração de direcionamento do lipossoma direcionado podem incluir, sem limitação, direcionar o lipossoma para a célula alvo de interesse in vivo ou in vitro; interagir com o antígeno de superfície para o qual a fração de direcionamento tem afinidade específica e distribuir a carga útil do lipossoma (por exemplo, trans-crocetina) para a localização de ou para dentro da célula.

[0148] Frações de direcionamento adequadas são conhecidas na técnica e incluem, sem limitação, anticorpos, fragmentos de anticorpos de ligação ao antígeno, proteínas em andaime, polipeptídeos e peptídeos. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo que compreende pelo menos 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 ou 100 resíduos de aminoácidos. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de anticorpos de ligação ao antígeno. Em modalidades adicionais, a fração de direcionamento compreende um ou mais dentre um anticorpo, um anticorpo humanizado, um fragmento de ligação a antígeno de um anticorpo, um anticorpo de cadeia única, um anticorpo de

domínio único, um anticorpo biespecífico, um anticorpo sintético, um anticorpo peguilado e um anticorpo multimérico. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento tem afinidade específica para um epítopo que é expresso preferencialmente em uma célula alvo, tal como uma célula tumoral, em comparação com células normais ou não tumorais. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento tem a afinidade específica para um epítopo em um antígeno de superfície celular tumoral que está presente em uma célula tumoral mas ausente ou inacessível em uma célula não tumoral. Em algumas modalidades, fração de direcionamento se liga a um epítopo de interesse com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) em um intervalo de 50×10^{-12} a 10×10^{-6} conforme determinado usando a análise por BIACORE®. Em outras modalidades, o Kd é determinado usando uma técnica de ressonância de plasmônica de superfície em que um antígeno contendo o epítopo é imobilizado, a fração de direcionamento serve como analito e as seguintes condições são usadas: tampão MES 10 mM, monolaurato de polioxietileno sorbitano a 0,05% e NaCl 150 mM a 37°C.

[0149] Em modalidades particulares, a fração de direcionamento compreende um polipeptídeo que se liga especificamente a um receptor de folato. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de anticorpos de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um folato conjugado à superfície de lipossoma (por exemplo, um conjugado folato-PEG) ou derivado de folato. Em algumas modalidades, o receptor de folato ligado pela fração de direcionamento é um ou mais receptores de folato selecionados dentre: receptor alfa de folato (FR-α, FOLR1), receptor beta de folato (FR-β, FOLR2) e receptor delta de folato (FR-δ, FOLR4). Em algumas modalidades, o receptor de folato ligado pela fração de direcionamento é o receptor alfa de folato (FR-α). Em algumas modalidades, o receptor de folato ligado pela fração de direcionamento é o receptor beta de folato (FR-β). Em algumas modalidades, a fração de direcionamento se liga especificamente a FR-α e FR-β.

[0150] Em modalidades adicionais, a composição de lipossomas compreende um ou mais dentre um agente imunoestimulador, um marcador detectável e uma maleimida disposta em pelo menos um do PEG e o exterior do lipossoma. Em algumas modalidades, um lipossoma da composição de lipossoma é catiônico. Em outras modalidades, um lipossoma da composição de lipossoma é aniônico ou neutro. Em modalidades adicionais, um lipossoma da composição lipossomal tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, ou qualquer intervalo entre os mesmos. Em outras modalidades, um lipossoma da composição lipossomal tem um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre os mesmos. Em algumas modalidades, um lipossoma da composição lipossomal é peguilado. Em algumas modalidades, um lipossoma da composição lipossomal é direcionado. Em outras modalidades, um lipossoma da composição lipossomal é peguilado e direcionado.

[0151] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende um carotenoide ionizável com a fórmula:

Carotenoide-Q de polieno encapsulado por um lipossoma, em que,

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

Q é a (a) um contraíon multivalente ou (b) um cátion monovalente.

Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende todas as ligações duplas conjugadas trans. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende ligações duplas conjugadas de 6-9. Em modalidades particulares, o Carotenoide de Polieno compreende 7 ligações duplas conjugadas. O Carotenoide de Polieno pode ser natural ou sintético. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno ocorre naturalmente. Em outras modalidades, o Carotenoide de Polieno é sintético. O (s) grupo (s)

ionizável (s) podem ser aniônicos e/ou catiônicos. Em algumas modalidades, o carotenoide de polieno-Q compreende dois ou mais do mesmo grupo ionizável. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende todas as ligações duplas conjugadas trans. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende ligações duplas conjugadas de 6-9. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende dois ou mais grupos ionizáveis diferentes. Em algumas modalidades, o carotenoide de polieno-Q compreende um ou mais grupos ionizáveis aniônicos. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato ou um grupo fosfato e uma fração hidroxamato. Em outras modalidades, o carotenoide de polieno-Q compreende um ou mais grupos ionizáveis catiônicos (por exemplo, um grupo amina primário, secundário ou terciário, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina ou um grupo imidazol). Em modalidades particulares, o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável catiônico e a composição farmacêutica é substancialmente livre de ácidos nucleicos.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon divalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion divalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal de transição divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Ca^{2+}. Em outras modalidades, o Carotenoide de Polieno-Q é trans-crocetinato de cálcio (CTC). Em algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em outras modalidades, o Carotenoide de Polieno -Q é trans-crocetinato de magnésio (MTC). Em outras modalidades, Q é um contraíon de cátions

trivalentes, como Fe^{3+}. Em algumas modalidades, Q é um contraíon orgânico multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico divalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico bivalente, como a diamina protonada.

Em outras modalidades, Q é um contraíon monovalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion monovalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Na^+, Li^+, ou K^+. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico divalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico monovalente, como uma amina protonada (por exemplo, uma diamina protonada ou uma poliamina protonada). Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico, como NH_4^+, uma diamina protonada ou uma poliamina protonada.

Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000 ou menos de 5.000, moléculas de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000 moléculas de carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a razão carotenoide/lipídio ionizável da composição lipossomal é de 1g/mol e cerca de 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão carotenoide/lipídio ionizável é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo no documento em questão. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm ou 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os

componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxiciclopenten-ona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC), 1-palmitoil-2-(expoxi-isoprost-ane E2)-sn-glicero-4-fosfo-colina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicer-o-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadec-il-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fos-focolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfocolina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície ou outras moléculas em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos de um PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a

fração de direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (ou seja, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Em modalidades adicionais, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0152] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende um carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- R1-Carotenoide de polieno-R2 –Q encapsulado por um lipossoma, em que,

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas

conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis;

R_1 e R_2 são grupos ionizáveis; e

Q é um (a) contraíon multivalente ou (b) cátion monovalente.

Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende todas as ligações duplas conjugadas trans. Nas modalidades particulares, o Carotenoide de Polieno compreende ligações duplas conjugadas de 6-9. O Carotenoide de Polieno pode ser natural ou sintético. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno ocorre naturalmente. Em outras modalidades, o Carotenoide de Polieno é sintético. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são o mesmo grupo ionizável. Em outras modalidades, R_1 e R_2 são grupos ionizáveis diferentes. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são o mesmo grupo ionizável. Em outras modalidades, R_1 e R_2 são grupos catiônicos diferentes. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são o mesmo grupo ionizável aniônico. Em outras modalidades, R_1 e R_2 são grupos aniônicos diferentes. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo ionizável catiônico ou grupo ionizável aniônico e R_2 é um grupo ionizável aniônico ou grupo catiônico, respectivamente. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável aniônico. Em algumas modalidades, o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato ou um grupo fosfato e uma fração hidroxamato. Em algumas modalidades, R_1 é pelo menos um grupo ionizável selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato ou um grupo fosfato e uma fração hidroxamato. Em algumas modalidades, R_2 é pelo menos um grupo ionizável selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato ou um grupo fosfato e uma fração hidroxamato. Em outras modalidades, o carotenoide de polieno-Q compreende um ou mais grupos ionizáveis catiônicos (por exemplo, um grupo

amina primário, secundário ou terciário, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina ou um grupo imidazol). Em modalidades particulares, o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável catiônico e a composição farmacêutica é substancialmente livre de ácidos nucleicos.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon divalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion divalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em outras modalidades, Q é um contraíon de cátions trivalentes, como Fe^{3+}. Em outras modalidades, Q é um contraíon orgânico multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico divalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico bivalente, como a diamina protonada.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion monovalente. Em outras modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Na^{+}, ou Li^{+}, ou K^{+}. Em algumas modalidades, Q é um contraíon orgânico. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico multivalente. Em outras modalidades, Q é um cátion orgânico divalente, como uma diamina protonada ou uma poliamina protonada. Em outras modalidades, Q é um cátion orgânico monovalente, como NH_4^{+}, uma diamina protonada ou uma poliamina protonada.

Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000 ou menos de 5.000, moléculas de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma contém entre 10 a 100.000 moléculas de

carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a razão carotenoide/lipídio ionizável da composição lipossomal é de 1g/mol e cerca de 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão carotenoide/lipídio ionizável é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo no documento em questão. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm ou 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxiciclopenten-ona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC), 1-palmitoil-2-(expoxi-isoprost-ane E2)-sn-glicero-4-fosfo-colina (PEIPC), 1-

palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicer-o-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadec-il-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fosfocolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfocolina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos de um PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (*ou seja*, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Em algumas modalidades, o potencial zeta do lipossoma está em um intervalo de -150 a 150 mV, ou -50 a 50 mV, ou qualquer intervalo entre os mesmos. Em algumas modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV,

3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0153] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo um bis-alfa, ômega-carotenoide ionizável tendo a fórmula:

Q- R_1-Carotenoide de Polieno-R_1 -Q, encapsulado por um lipossoma, em que o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

R_1 é um grupo ionizável; e

Q é um (a) contraíon multivalente ou (b) cátion monovalente.

Em algumas modalidades, R_1-Carotenoide de Polieno-R_1compreende todas as ligações duplas conjugadas trans. Em algumas modalidades, o R_1-Carotenoide de Polieno-R_1compreende 6-9 ligações duplas conjugadas. Em modalidades particulares, o R_1-Carotenoide de Polieno-R_1 compreende 7 ligações duplas conjugadas. O R_1-carotenoide de polieno-R_1 pode ocorrer naturalmente ou ser sintético. Em algumas modalidades, o R_1-carotenoide de polieno-R_1 ocorre naturalmente. Em outras modalidades, o b R_1-Carotenoide de Polieno-R_1é sintético. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo ionizável aniônico. Em algumas modalidades, o R_1-Carotenoide de Polieno-R_1 compreende um grupo ionizável selecionado a partir de: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato, um grupo

fosfato e uma fração hidroxamato. Em outras modalidades, R_1é um grupo ionizável catiônico (por exemplo, um grupo amina primária, secundária ou terciária, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina ou um grupo imidazol). Em modalidades particulares, R_1 é um grupo ionizável catiônico e a composição farmacêutica é substancialmente livre de ácidos nucleicos.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon divalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion divalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em outras modalidades, Q é um contraíon de cátions trivalentes, com Fe^{3+}. Em outras modalidades, Q é um contraíon orgânico multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico divalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico bivalente, como a diamina protonada.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion monovalente. Em outras modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Na^+, ou Li^+, ou K^+. Em algumas modalidades, Q é um contraíon orgânico. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico multivalente. Em outras modalidades, Q é um cátion orgânico divalente, como uma diamina protonada ou uma poliamina protonada. Em outras modalidades, Q é um cátion orgânico monovalente, como NH_4^+, uma diamina protonada ou uma poliamina protonada.

Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, moléculas de carotenoide ionizável. Em algumas

modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de carotenoide ionizável ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a razão carotenoide/lipídio ionizável da composição lipossomal é de 1g/mol e cerca de 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão carotenoide/lipídio ionizável é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo no documento em questão. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de carotenoide ionizável. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro médio de, por exemplo, 20 nm a 500 nm (nanômetro), ou 20 nm a 200 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro médio de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado a partir de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-

isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-ciclo-pent-enona)-sn-glicero-3-fosforil-colina (PECPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-iso-prostano E2)-sn-glicero-4-fosfocolina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfo-colina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicero-3-fosfo-colina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfo-colina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexa-dec-il-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fos-focolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfo-colina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos de um PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (*ou seja*, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Em modalidades adicionais, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV,

-4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0154] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende um bis-alfa, ômega-carotenoide com a fórmula: R_1-Carotenoide de Polieno-R_1, encapsulado por um lipossoma, em que,

o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende:

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas, e

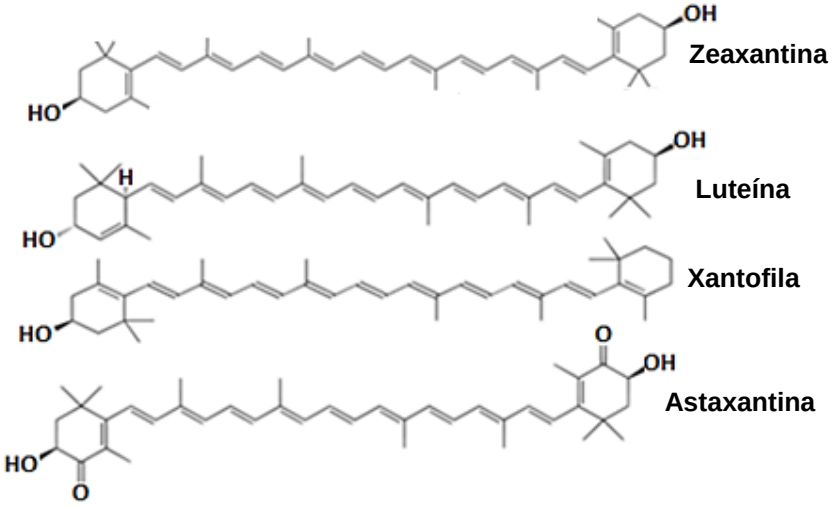
(b) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

o Carotenoide de Polieno é opcionalmente substituído com 1 a n substituições de metil ou alquil C1-C3 baixo, em que n = 1 a 4; e

R_1 é um grupo polar e/ou um grupo funcional monocíclico.

Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende todas as ligações duplas conjugadas trans. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende 6-9 ligações duplas conjugadas. Em modalidades particulares, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende 7 ligações duplas conjugadas. O bis-alfa, ômega-carotenoide pode ocorrer naturalmente ou ser sintético. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide ocorre naturalmente. Em outras modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide é sintético. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo polar. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo funcional monocíclico. Em algumas modalidades, R_1 é um grupo polar e um grupo funcional monocíclico. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide compreende um grupo funcional monocíclico e/ou polar selecionado de um grupo funcional

presente na astaxantina, luteína, xantofila e zeaxantina. Em algumas modalidades, o bis-alfa, ômega-carotenoide é selecionado a partir de astaxantina, luteína, xantofila e zeaxantina (por exemplo, conforme ilustrado abaixo).

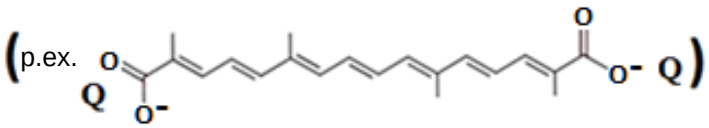


Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, moléculas de bis-alfa, ômega-carotenoide. Em algumas modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de bis-alfa, ômega-carotenoide ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a razão carotenoide/lipídio bis-alfa, ômega-carotenoide da composição lipossomal é de 1g/mol e cerca de 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão carotenoide/lipídio bis-alfa, ômega-carotenoide é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo no documento em questão. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de bis-alfa, ômega-carotenoide. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes

lipossomais. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxiciclopentenona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-4-fosfocolina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-ar-acinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glyc-ero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadecil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fosfocolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfocolina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de

direcionamento é anexada a um ou ambos de um PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (*ou seja*, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Em modalidades adicionais, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0155] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende um sal trans-crocetina com a fórmula: Q-trans-crocetina-Q



encapsulado por um lipossoma, em que,

Q é um (a) contraíon multivalente ou (b) cátion monovalente.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion divalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Ca^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em algumas modalidades, Q é um contraíon orgânico divalente. Em outras modalidades, Q é um contraíon de cátions trivalentes, com Fe^{3+}. Em outras modalidades, Q é um contraíon orgânico multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico divalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico bivalente, como a diamina protonada.

Em outras modalidades, Q é um contraíon de cátion monovalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Na^{+}, Li^{+}, ou K^{+}. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico monovalente, como uma amina protonada (por exemplo, uma diamina protonada ou uma poliamina protonada). Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico, como NH_4^{+}, uma diamina protonada ou uma poliamina protonada.

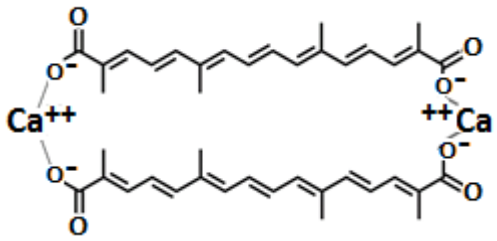
Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, moléculas de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-crocetina ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a razão de lipídio/trans-crocetina da composição lipossomal é de 1g/mol e cerca de 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas

modalidades, a razão lipídio/trans-crocetina é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo no documento em questão. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro de 80 nm a 120nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxiciclopenten-ona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC), 1-palmitoil-2-(expoxi-isoprost-ane E2)-sn-glicero-4-fosfo-colina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicer-o-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-

fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadecil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fosfocolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfocolina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos de um PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (*ou seja*, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Em modalidades adicionais, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma

tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0156] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo trans-crocetinato de cálcio (CTC) encapsulado por um lipossoma. O CTC pode existir na forma linear e/ou cíclica (mostrado abaixo).

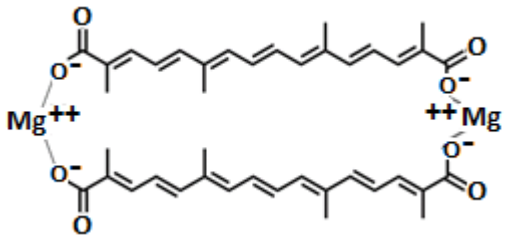


Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, moléculas de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-crocetina ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a razão de lipídio/trans-crocetina da composição lipossomal é de 1g/mol e cerca de 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão lipídio/trans-crocetina é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo no documento em questão. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os

componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-ciclopenten-ona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-isoprost-ano E2)-sn-glicero-4-fosfo-colina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadecil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fosfocolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfocolina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos de um PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a fração de

direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 500.000 ou menos de 200.000 moléculas de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém entre 10 a 100.000 moléculas de trans-crocetina ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (*ou seja*, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Em modalidades adicionais, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0157] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo trans-crocetinato de magnésio (MTC) encapsulado por um lipossoma. O MTC pode existir na forma linear e/ou cíclica (mostrado abaixo).

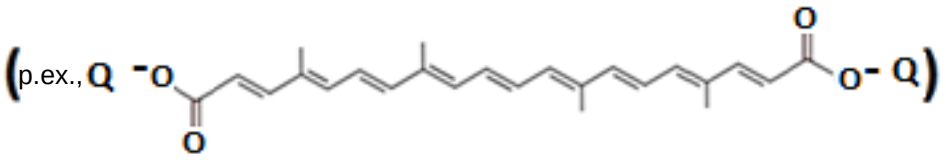


Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, moléculas de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 500 a 5.000, moléculas de trans-crocetina ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, a razão lipídio/trans-crocetina é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo no documento em questão. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de

cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxiciclopenten-ona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC),1-palmitoil-2-(epoxi-isoprost-ano E2)-sn-glicero-4-fosfo-colina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicer-o-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hex-adecil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fosfocolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfocolina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos de um PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (*ou seja*, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de

200 a 5000 Daltons. Em modalidades adicionais, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0158] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende trans-norbixina com a fórmula: Q-norbixina-Q



encapsulado por um lipossoma, em que,

Q é um contraíon de cátion multivalente.

Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion multivalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal multivalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal de transição multivalente. Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion divalente. Em modalidades adicionais, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}. Em outras modalidades, Q é Ca^{2+} ou Mg^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Ca^{2+}. Em algumas modalidades, Q é Mg^{2+}. Em algumas modalidades, Q é um contraíon orgânico divalente.

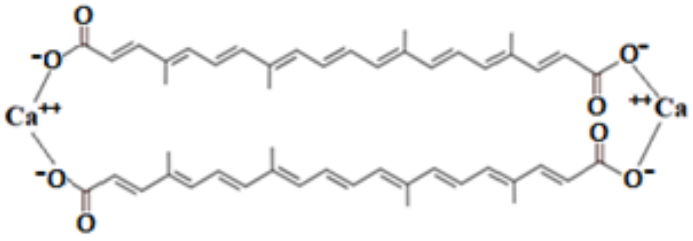
Em algumas modalidades, Q é um contraíon de cátion monovalente. Em algumas modalidades, Q é um cátion de metal divalente. Em algumas modalidades, Q é pelo menos um membro selecionado de Na^+, Li^+, ou K^+. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico. Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico monovalente, como uma amina protonada (por exemplo, uma diamina protonada ou uma poliamina protonada). Em algumas modalidades, Q é um cátion orgânico, como NH_4^+, uma diamina protonada ou uma poliamina protonada.

Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, moléculas de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão de lipídio/trans-norbixina da composição lipossomal é de 1g/mol e cerca de 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão lipídio/trans-norbixina é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo no documento em questão. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de Q-norbixin-Q. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e

HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxiciclopenten-ona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-isoprost-ano E2)-sn-glicero-4-fosfo-colina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadec-il-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fos-focolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfocolina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos de um PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500

ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (*ou seja*, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Em modalidades adicionais, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0159] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo cálcio trans-norbixina (CTN) encapsulado por um lipossoma. O CTN pode existir na forma linear e/ou cíclica (mostrado abaixo).



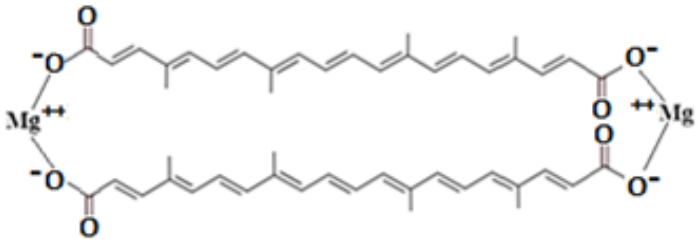
Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, moléculas de trans-crocetina. Em algumas modalidades, o

lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão de lipídio/trans-norbixina da composição lipossomal é de 1g/mol e cerca de 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão lipídio/trans-norbixina é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxiciclopent-enona)-sn-glicero-3-

fosforilcolina (PECPC), 1-palmitoil-2-(expoxi-iso-prostano E2)-sn-glicero-4-fosfo-colina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicer-o-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadec-il-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fosfocolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfocol-ina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos de um PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (*ou seja*, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Em modalidades adicionais, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo

entre eles. Em outras modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

[0160] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica compreendendo trans-norbixina de magnésio (MTN) encapsulado por um lipossoma. O MTN pode existir na forma linear e/ou cíclica (mostrado abaixo).



Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000, moléculas de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém de 10 a 100.000, 100 a 10.000, ou 1.000 a 5.000, moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão de lipídio/trans-norbixina da composição lipossomal é de 1g/mol e cerca de 1000 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a razão lipídio/trans-norbixina é de 10-150 g/mol, 10-100 g/mol, 30-200 g/mol, 40-200 g/mol, ou 50-200 g/mol, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende pelo menos 0,1% a 97% de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, os lipossomas têm um diâmetro de 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais. Em outras modalidades, os componentes

lipossomais compreendem pelo menos um de um lipídio aniônico e um lipídio neutro. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida. Em outras modalidades, os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado de: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; colesterol; e HSPC. Em modalidades adicionais, o lipossoma compreende ainda um fosfolipídio oxidado, como um OxPAPC. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC que é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados de comprimento total e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos contendo grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxil. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um OxPAPC selecionado de 1-palmitoil-2-(5,6-expoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxiciclopenten-ona)-sn-glicero-3-fosforil-colina (PECPC), 1-palmitoil-2-(expoxi-isoprost-ane E2)-sn-glicero-4-fosfo-colina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicer-o-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadec-il-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fos-focolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfocolina. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende PGPC. Em algumas modalidades, o OxPAPC dentro da bicamada lipídica do lipossoma é 0%-100% dos lipídios totais ou qualquer intervalo entre eles. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende uma fração de direcionamento com uma afinidade específica para um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos de um

PEG e ao exterior do lipossoma, opcionalmente em que a fração de direcionamento é anexada a um ou ambos do PEG e ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente. Em algumas modalidades, a fração de direcionamento é um polipeptídeo. Em outras modalidades, a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação de um anticorpo. Em algumas modalidades, o lipossoma contém 1 a 1000, 50 a 750, 100 a 500 ou 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma contém menos de 500.000 ou menos de 200.000 moléculas de trans-norbixina. Em algumas modalidades, o lipossoma contém entre 10 a 100.000 moléculas de trans-norbixina ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o lipossoma compreende ainda um agente imunoestimulante (como 1,6-beta glucano). Em algumas modalidades, o lipossoma compreende um estabilizador estérico. Em algumas modalidades, o estabilizador estérico é polietilenoglicol (*ou seja*, o lipossoma é peguilado). Em algumas modalidades, o PEG tem um peso molecular médio numérico (Mn) de 200 a 5000 Daltons. Em modalidades adicionais, o lipossoma é aniônico ou neutro. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é menor ou igual a zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é -150 a 0, -50 a 0 mV, -40 a 0 mV, -30 a 0 mV, -25 a 0 mV, -20 a 0 mV, -10 a 0 mV, -9 a 0 mV, -8 a 0 mV, -7 a 0 mV, -6 a 0 mV, -5 a 0 mV, -4 a 0 mV, -3 a 0 mV, -2 a 0 mV, -1 a 0 mV, ou -8 a 2 mV, ou qualquer intervalo entre eles. Em outras modalidades, o lipossoma é catiônico. Em algumas modalidades, a composição lipossomal compreende um lipossoma que tem um potencial zeta que é mais do que zero. Em algumas modalidades, o lipossoma tem um potencial zeta que é 0,2 a 150 mV, 1 a 50 mV, 1 a 40 mV, 1 a 30 mV, 1 a 25 mV, 1 a 20 mV, 1 a 15 mV, 1 a 10 mV, 1 a 5 mV, 2 a 10 mV, 3 a 10 mV, 4 a 10 mV, ou 5 a 10 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

Formulação e Administração

[0161] As composições fornecidas podem ser formuladas no todo ou em parte como composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas

podem incluir uma ou mais composições de nanopartículas. Por exemplo, uma composição farmacêutica pode incluir uma ou mais composições de nanopartículas, incluindo uma ou mais terapêuticas e/ou profiláticas diferentes. As composições farmacêuticas podem incluir ainda um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis ou ingredientes acessórios, tais como aqueles descritos neste documento. As diretrizes gerais para a formulação e fabricação de composições e agentes farmacêuticos estão disponíveis, por exemplo, em Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edição, AR Gennaro; Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2006. Excipientes convencionais e ingredientes acessórios podem ser usados em qualquer composição farmacêutica, exceto na medida em que qualquer excipiente convencional ou ingrediente acessório pode ser incompatível com um ou mais componentes de uma composição de nanopartículas. Um excipiente ou ingrediente acessório pode ser incompatível com um componente de uma composição de nanopartículas se sua combinação com o componente puder resultar em qualquer efeito biológico indesejável ou de outra forma deletéria.

[0162] Em algumas modalidades, um ou mais excipientes ou ingredientes acessórios podem constituir mais do que 50% da massa ou volume total de uma composição farmacêutica incluindo uma composição de nanopartículas. Por exemplo, um ou mais excipientes ou ingredientes acessórios podem constituir 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou mais de uma convenção farmacêutica. Em algumas modalidades, um excipiente farmaceuticamente aceitável pode ser, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99%, ou 100% puro. Em algumas modalidades, um excipiente está aprovado para utilização em seres humanos e para utilização veterinária. Em algumas modalidades, um excipiente pode ser aprovado pela United States Food and Drug Administration. Em algumas modalidades, um excipiente é de grau farmacêutico. Em algumas modalidades, um excipiente pode satisfazer os padrões da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), da Farmacopeia Europeia (EP), a Farmacopeia Britânica, e/ou da

Farmacopeia Internacional.

[0163] Os métodos padrão para preparar lipossomas incluem, mas não estão limitados a métodos relatados em Liposomes: A Practical Approach, VP Torchilin, Volkmar Weissig Oxford University Press, 2003 e são bem conhecidos na técnica.

[0164] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição de lipossomas e um carreador fisiologicamente (isto é, farmaceuticamente) aceitável. Tal como utilizado neste documento, o termo "carreador" refere-se a uma substância tipicamente inerte usada como diluente ou veículo para uma droga, tal como um agente terapêutico. O termo também abrange uma substância tipicamente inerte que confere qualidades coesivas à composição. Normalmente, os carreadores fisiologicamente aceitáveis estão presentes na forma líquida. Exemplos de carreadores líquidos incluem solução salina fisiológica, tampão de fosfato, solução salina tamponada normal (135-150 mM NaCl), água, água tamponada, solução salina 0,4%, glicina 0,3%, glicoproteínas para fornecer estabilidade aprimorada (por exemplo, albumina, lipoproteína, globulina *etc*.), e similares. Uma vez que os carreadores fisiologicamente aceitáveis são determinados em parte pela composição particular a ser administrada, bem como pelo método particular usado para administrar a composição, há uma grande variedade de formulações adequadas de composições farmacêuticas fornecidas neste documento (Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Ed., 1989).

[0165] As composições fornecidas podem ser esterilizadas por técnicas convencionais de esterilização conhecidas ou podem ser produzidas em condições estéreis. Soluções aquosas podem ser embaladas para utilização ou filtradas sob condições assépticas e liofilizadas, sendo a preparação liofilizada combinada com uma solução aquosa estéril antes da administração. As composições podem conter substâncias auxiliares farmaceuticamente aceitáveis, conforme necessário para aproximar as condições fisiológicas, tais como ajuste do pH e agentes tamponados, agentes

de ajuste de tonicidade, agentes umectantes e similares, por exemplo, acetato de sódio, lactato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, sorbitano monolaurato e trietanolamina oleato etc. Os açúcares também podem ser incluídos para estabilizar as composições, como um estabilizador para composições de lipossomas liofilizadas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende um agente de tonicidade a uma concentração superior a 0,1%, ou uma concentração de 0,3% a 2,5%, 0,5% a 2,0%, 0,5% a 1,5%, 0,5% a 1,5%, 0,6% a 1,1%, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende um agente de tonicidade, como dextrose, manitol, glicerina, cloreto de potássio ou cloreto de sódio. Em outras modalidades, a composição farmacêutica compreende dextrose, manitol, glicerina, cloreto de potássio ou cloreto de sódio em uma concentração superior a 0,1% ou uma concentração de 0,3% a 2,5%, 0,5% a 2,0%, 0,5% a 1,5%, 0,5% a 1,5%, 0,6% a 1,1% ou qualquer intervalo entre elas.

[0166] As formulações adequadas para administração parentérica, como por exemplo, por rota intrarticular (nas juntas), rotas intravenosa, intramuscular, intratumoral, intradérmica, intraperitoneal e subcutânea, incluem soluções aquosas e não-aquosas isotônicas estéreis para injeção, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que geram a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido e suspensões aquosas e não-aquosas estéreis que podem incluir agentes de suspensão, solubilizantes, agentes espessantes, estabilizantes e conservantes. As soluções e suspensões para injeção também podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis. Em algumas modalidades, as composições lipossomais fornecidas são administradas, por exemplo, por infusão intravenosa, topicamente, intraperitonealmente, intravesicamente ou intratecalmente. Em modalidades particulares, as composições de lipossomas são administradas por via parenteral ou intravenosa. De preferência, as composições lipossomais farmacêuticas são administradas por via parenteral,

isto é, intra-articular, intravenosa, subcutânea ou intramuscular. Em outras modalidades, a preparação farmacêutica pode ser administrada topicamente.

[0167] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas (por exemplo, composições lipossomais são apresentadas em recipientes selados de dose unitária ou multidose, como ampolas e frascos).

[0168] Em algumas modalidades, as preparações farmacêuticas são administradas na forma de dosagem unitária. Nessa forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo, por exemplo, uma composição de lipossoma. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, a embalagem contendo quantidades discretas de preparação. A composição pode, se desejado, também conter outros agentes terapêuticos compatíveis (por exemplo, como descrito neste documento).

[0169] Em algumas modalidades, as composições de lipossomas incluindo um agente terapêutico e/ou diagnóstico utilizado nas composições farmacêuticas fornecidas neste documento podem ser administradas na dosagem inicial de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 1000 mg/kg diariamente. Pode ser usada uma dose diária no intervalo de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 500 mg/kg, ou cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 200 mg/kg, ou cerca de 1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, ou cerca de 10 mg/kg a cerca de 50 mg/kg. As dosagens, no entanto, podem ser variadas dependendo das necessidades do paciente, da gravidade da condição a ser tratada e da composição de lipossomas a ser utilizada. Por exemplo, as dosagens podem ser determinadas empiricamente considerando o tipo e o estágio da doença, distúrbio ou condição diagnosticada em um determinado paciente. A dose administrada a um paciente, no contexto das composições farmacêuticas fornecidas (por exemplo, composições de lipossomas), deve ser suficiente para afetar uma resposta terapêutica benéfica no paciente ao longo do tempo. O tamanho da dose também será determinado pela existência, natureza e extensão de quaisquer efeitos colaterais adversos que acompanham a administração de

uma composição de lipossoma particular em um paciente particular. A determinação da dosagem apropriada para uma situação em particular está dentro da habilidade do médico. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagens menores, que são menores do que a dose ótima da composição de lipossomas. Posteriormente, a dosagem é aumentada em pequenos incrementos até que seja atingido o efeito ideal sob as circunstâncias. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia, se desejado.

Carregamento de lipossomas

[0170] As composições de carotenoides fornecidas podem ser carregadas em lipossomas usando modalidades de carregamento ativo ou passivo.

[0171] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método de preparação de uma composição lipossomal compreendendo uma crocetina ionizável (por exemplo, de [1]-[97])

o, método compreende:

(a) formar uma mistura compreendendo: componentes lipossomais em solução;

(b) homogeneizar a mistura para formar lipossomas na solução; e

(c) processamento da mistura para formar lipossomas contendo o carotenoide ionizável.

Em algumas modalidades, a etapa de processamento inclui uma ou mais etapas de: hidratação de película fina, extrusão, mistura em série, técnica de injeção de etanol, técnica de congelamento e descongelamento, evaporação de fase reversa, microfluidização dinâmica de alta pressão, mistura microfluídica, emulsão dupla, emulsão dupla liofilizada, impressão 3D, método do contator de membrana e agitação. Em algumas modalidades, a etapa de processamento inclui uma ou mais etapas de modificação do tamanho dos lipossomas por uma ou mais das etapas de extrusão, microfluidização de alta pressão e/ou sonicação.

[0172] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método de carregamento ativo para gerar um sal de carotenoide dentro de uma formulação de lipossoma usando um gradiente de sais de acetato de metal solúvel (acetato de cálcio ou acetato de magnésio).

[0173] Contraíons multivalentes usados de acordo com a presente divulgação podem ser encapsulados em lipossomas de acordo com as técnicas descritas neste documento ou de outra forma conhecidas na técnica. Isso inclui as técnicas de encapsulamento passivo descritas abaixo ou de outra forma conhecidas na técnica.

[0174] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método de preparação de uma composição farmacêutica que compreende:

(a) preparar uma solução lipossomal contendo lipossomas em um sal de ácido fraco de um metal multivalente;

(b) adicionar um carotenoide ionizável à solução lipossomal; e

(c) manter o carotenoide ionizável na solução lipossomal por tempo suficiente para introduzir o carotenoide nos lipossomas.

Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide ionizável em qualquer uma das composições [1]-[28] (por exemplo, trans-crocetina e trans-norbixina). Em algumas modalidades, o carotenoide é um carotenoide divulgado em qualquer uma das FIG. 1A-FIG. 1D. Em algumas modalidades, o ácido fraco é selecionado de ácido acético, ácido glucônico, ácido tartárico, ácido glutâmico, ácido cítrico, ácido fórmico e ácido glicínico. Em algumas modalidades, o sal de ácido fraco de um metal multivalente é usado em uma concentração de 0 mM a 2000 mM, ou 50 mM a 500 mM, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o metal multivalente é selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Fe^{2+} e Fe^{3+}. Em algumas modalidades, o ácido fraco é o ácido acético e o metal multivalente é Ca^{2+} (*ou seja*, o sal do ácido fraco do metal multivalente é o acetato de cálcio). Em algumas modalidades, o ácido fraco é ácido acético e o metal multivalente é

Mg^{2+} (*isto* é, o sal de ácido fraco do metal multivalente é acetato de magnésio). As composições farmacêuticas preparadas de acordo com os métodos fornecidos também são abrangidas pela divulgação. A solução lipossomal é de preferência uma solução tamponada. No entanto, é apreciado que qualquer solvente adequado pode ser usado para preparar e usar as composições fornecidas. Uma solução de lipossoma preferida tem um pH próximo do pH fisiológico e compreende um tampão que tem uma gama de tamponamento para incluir pH fisiológico. Um exemplo não limitativo de um tampão adequado para a solução de lipossoma é HEPES (por exemplo, solução salina tamponada com HEPES 5 mM pH 6,5). As composições farmacêuticas preparadas de acordo com os métodos também são abrangidas pela divulgação.

Os metais multivalentes usados de acordo com os métodos fornecidos podem ser encapsulados em lipossomas de acordo com técnicas convencionais conhecidas na técnica. Esses métodos incluem, por exemplo, técnicas de encapsulamento passivo descritas neste documento ou de outra forma conhecidas na técnica. O carregamento de um carotenoide ionizável, como a trans-crocetina, pode ser estabelecido mantendo o carotenoide ionizável na solução lipossomal por um período de tempo adequado a uma temperatura adequada. Dependendo da composição do lipossoma e da temperatura, pH e natureza química do carotenoide ionizável, o carregamento do carotenoide ionizável pode ocorrer ao longo de um período de minutos ou horas. Em algumas modalidades, o carregamento é realizado a temperaturas de, por exemplo, 0°C a 95°C, ou 20°C a 75°C, ou qualquer intervalo entre, de preferência de cerca de 40°C a cerca de 80°C, ou qualquer intervalo entre eles.

Em algumas modalidades, a divulgação fornece ainda a etapa de (d) remover o carotenoide ionizável não encapsulado da preparação de lipossoma preparada de acordo com (c). Em algumas modalidades, a remoção é realizada passando a preparação de lipossomas através de uma coluna de filtração em gel equilibrada com uma segunda solução aquosa tamponada, centrifugação

ou diálise ou técnicas relacionadas. Após a remoção do carotenoide ionizável não encapsulado, a extensão da carga de carotenoide ionizável pode ser determinada por medição dos níveis de carotenoide e lipídeo ionizáveis de acordo com técnicas convencionais. As concentrações de lipídios e drogas podem ser determinadas usando qualquer método adequado conhecido na técnica, tal como contagem de cintilação, ensaios espectrofotométricos e cromatografia líquida de alto desempenho. A substituição da solução de preparação de lipossoma para remover carotenoide não encapsulado e contraíon, como acetato de sódio, pode ser realizada usando qualquer uma das várias técnicas, conhecidas na técnica, incluindo, mas não se limitando a cromatografia da preparação de lipossoma através de uma extensa coluna de filtração em gel equilibrada com uma segunda solução aquosa tamponada, por centrifugação, diálise extensa ou repetida, troca da preparação lipossomal, tratamento da preparação lipossomal com agentes quelantes ou por técnicas relacionadas. As composições farmacêuticas preparadas de acordo com os métodos fornecidos também são abrangidas pela divulgação.

[0175] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método de preparação de uma composição farmacêutica que compreende:

(a) preparar uma solução lipossomal contendo lipossomas em um sal de ácido fraco de um metal multivalente;

(b) adicionar trans-crocetina à solução lipossomal; e

(c) manter o carotenoide ionizável na solução lipossomal por tempo suficiente para introduzir o carotenoide nos lipossomas.

Em algumas modalidades, o ácido fraco é selecionado de ácido acético, ácido glucônico, ácido tartárico, ácido glutâmico, ácido cítrico, ácido fórmico e ácido glicínico. Em algumas modalidades, o sal de ácido fraco de um metal multivalente é usado em uma concentração de 0 mM a 2000 mM, ou 50 mM a 500 mM, ou qualquer intervalo entre elas. Em algumas modalidades, o metal multivalente é selecionado de Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Fe^{2+}, e Fe^{3+}.

Em algumas modalidades, o ácido fraco é o ácido acético e o metal multivalente é Ca^{2+} (*ou seja*, o sal do ácido fraco do metal multivalente é o acetato de cálcio). Em algumas modalidades, o ácido fraco é ácido acético e o metal multivalente é Mg^{2+} (*isto* é, o sal de ácido fraco do metal multivalente é acetato de magnésio). As composições farmacêuticas preparadas de acordo com os métodos também são abrangidas pela divulgação. A solução lipossomal é de preferência uma solução tamponada. No entanto, é apreciado que qualquer solvente adequado pode ser utilizado para praticar as composições e métodos fornecidos. Uma solução de lipossoma preferida tem um pH próximo do pH fisiológico e compreende um tampão que tem uma gama de tamponamento para incluir pH fisiológico. O exemplo não limitativo de tampões adequados para a solução de lipossoma é solução salina tamponada com HEPES 5 mM pH 6,5. As composições farmacêuticas preparadas de acordo com os métodos também são abrangidas pela divulgação.

O carregamento de trans-crocetina pode ser estabelecido mantendo a trans-crocetina na solução lipossomal por um período de tempo adequado a uma temperatura adequada. Dependendo da composição do lipossoma e da temperatura, pH e natureza química da trans-crocetina, o carregamento da trans-crocetina pode ocorrer durante um período de minutos ou horas. Em algumas modalidades, o carregamento é realizado a temperaturas de, por exemplo, 0°C a 95°C, ou 20°C a 75°C, ou qualquer intervalo, preferencialmente de cerca de 40°C a cerca de 80°C.

Em algumas modalidades, a divulgação fornece ainda a etapa de (d) remover o carotenoide trans-crocetina não encapsulado da preparação de lipossoma preparada de acordo com (c). Em algumas modalidades, a remoção é realizada passando a preparação de lipossomas através de uma coluna de filtração em gel equilibrada com uma segunda solução aquosa tamponada, ou pela centrifugação, diálise ou técnicas relacionadas. Após a remoção da trans-crocetina não encapsulada, a extensão da carga da trans-crocetina pode ser determinada por medição dos níveis de trans-crocetina e lipídios de acordo

com técnicas convencionais. As concentrações de lipídios e drogas podem ser determinadas empregando ando qualquer método adequado conhecido na técnica, tal como contagem de cintilação, ensaios espectrofotométricos e cromatografia líquida de alto desempenho. A substituição da solução de preparação de lipossoma para remover a trans-crocetina não encapsulada e o contraíon, como acetato de sódio, pode ser realizada usando qualquer uma das várias técnicas, conhecidas na técnica, incluindo, mas não se limitando a cromatografia da preparação de lipossoma através de uma coluna de filtração em gel extensa equilibrada com uma segunda solução aquosa tamponada, centrifugação, diálise extensa ou repetida, troca da preparação lipossomal, tratamento da preparação lipossomal com agentes quelantes ou por técnicas relacionadas. As composições farmacêuticas preparadas de acordo com os métodos fornecidos também são abrangidas pela divulgação.

[0176] As composições farmacêuticas compreendendo um sal de carotenoide ionizável preparado de acordo com os métodos fornecidos também são abrangidas pela divulgação. Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide ionizável em qualquer uma das composições [1]-[28] (por exemplo, trans-crocetina e trans-norbixina). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide divulgado em qualquer uma das FIGS. 1A-1D. Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende um lipossoma que encapsula um carotenoide ionizável, em que o carotenoide ionizável é carregado em lipossomas na presença de contraíons multivalentes intralipossomais (por exemplo, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}, e Fe^{3+}). Em algumas modalidades, os contraíons multivalentes compreendem Ca^{2+}. Em algumas modalidades, os contraíons multivalentes compreendem Mg^{2+}. Em algumas modalidades, os contraíons multivalentes compreendem Fe^{3+}.

[0177] Em algumas modalidades, a divulgação fornece uma composição farmacêutica que compreende um lipossoma que encapsula um sal trans-crocetina, em que a trans-crocetina é carregada em lipossomas na

presença de contraíons multivalentes intralipossomais (por exemplo, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, e Fe^{2+}, e Fe^{3+}). Em algumas modalidades, os contraíons multivalentes compreendem Ca^{2+}. Em algumas modalidades, os contraíons multivalentes compreendem Mg^{2+}. Em algumas modalidades, os contraíons multivalentes compreendem Fe^{3+}.

Métodos de tratamento e uso

[0178] As composições farmacêuticas fornecidas, como composições lipossomais, têm usos que fornecem avanços em relação aos tratamentos anteriores de doenças e distúrbios que incluem, sem limitação, infecção e doenças infecciosas, como HIV/AIDS: vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1), tuberculose, malária e suas complicações, como malária cerebral, anemia grave, acidose, insuficiência renal aguda e ARDS, sepse, inflamação (por exemplo, doenças inflamatórias crônicas), isquemia, (incluindo uma condição isquêmica, como acidente vascular cerebral isquêmico, doença arterial coronariana, doença vascular periférica, doença vascular cerebral, patologias renais associadas a isquemia e isquemia associada a feridas); choque (por exemplo, choque hemorrágico), acidente vascular cerebral, doença cardiovascular, patologias renais, cicatrização de feridas, doença metabólica, doenças hiperproliferativas como câncer e distúrbios do sistema imunológico, sistema cardiovascular, sistema digestivo, nervoso, respiratório e endócrino. Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição em um sujeito que necessite de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. O uso de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]), na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição em um sujeito também é fornecido neste documento. Como são, composições farmacêuticas de qualquer um de [1]-[79] para uso em um

medicamento médico.

[0179] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada à endotoxemia em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito.

[0180] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada à sepse em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, o sujeito tem uma doença endotoxêmica de baixo grau.

[0181] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir um sujeito em risco de desenvolver sepse, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) ao sujeito. Em algumas modalidades, o sujeito é imunocomprometido ou imunossuprimido. Em algumas modalidades, o sujeito está gravemente doente. Em algumas modalidades, o sujeito é idoso ou neonatal. Em algumas modalidades, o sujeito tem neutropenia febril. Em algumas modalidades, o sujeito tem uma infecção.

[0182] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada a queimaduras em um sujeito que é vítima de queimaduras, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito.

Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para

tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada à infecção em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção bacteriana (por exemplo, uma infecção por *P. aeruginosa*, uma infecção por *S. aureus* (por exemplo, MRSA), infecção por Mycobacterium tuberculosis, uma infecção enterocócica (por exemplo, VRE), ou uma condição associada a ela. Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção fúngica (por exemplo, uma infecção por candidíase, como candidíase invasiva) ou uma condição associada a ela. Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção parasitária (por exemplo, esquistossomose e tripanossomíase humana africana) ou uma condição associada a ela. Em algumas modalidades, a infecção é malária ou uma condição associada a ela, como malária cerebral, anemia grave, acidose, insuficiência renal aguda e ARDS. Em algumas modalidades, a infecção é uma infecção viral (por exemplo, Ebola, Dengue e Marburg) ou uma condição associada a ela, como gripe, sarampo e febre hemorrágica viral.

[0183] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada a isquemia ou hipóxia em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou condição associada a isquemia ou hipóxia está associada a cirurgia ou lesão traumática. Em algumas modalidades, a doença ou condição é lesão de isquemia-reperfusão, isquemia cerebral transitória, isquemia-reperfusão cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico, lesão cerebral traumática, enxaqueca (por exemplo, uma enxaqueca crônica ou transtorno de enxaqueca grave), isquemia

gastrointestinal, rim doença, embolia pulmonar, insuficiência respiratória aguda, síndrome do desconforto respiratório neonatal, emergências obstétricas para reduzir a comorbidade perinatal (como pré/eclâmpsia e condições que levam à paralisia cerebral), infarto do miocárdio, membro agudo ou isquemia mesentérica, cirrose cardíaca, periférica crônica doença vascular, insuficiência cardíaca congestiva, estenose aterosclerótica, anemia, trombose, embolia, degeneração macular, uma doença neurodegenerativa (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica (ALS)), apneia do sono e cirurgia ou lesão traumática. Em algumas modalidades, a doença ou condição associada a isquemia ou hipóxia é infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva com ou sem cirrose cardíaca. Em algumas modalidades, a doença ou condição é embolia pulmonar, insuficiência respiratória aguda, doença vascular periférica crônica, estenose aterosclerótica, anemia, trombose ou embolia. Em algumas modalidades, a doença ou condição associada à isquemia ou hipóxia é degeneração macular ou uma condição oncológica associada à hipóxia. Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma doença renal. Em algumas modalidades, a doença ou condição é medicação de lipopolissacarídeo ou lesão renal aguda induzida por toxina (AKI) ou doença renal em estágio terminal.

[0184] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada ao choque em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou condição está associada ao choque cardiogênico. Em algumas modalidades, a doença ou condição está associada ao choque hipovolêmico. Em algumas modalidades, a doença ou condição está associada ao choque séptico ou outras formas de choque distributivo. Em algumas modalidades, a doença ou condição está associada ao choque neurogênico. Em algumas modalidades, a doença ou

condição está associada ao choque anafilático.

[0185] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada à deficiência de óxido nítrico em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é doença falciforme, hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), uma anemia hemolítica, uma talassemia, outro distúrbio de glóbulos vermelhos ou uma condição associada a eles. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é uma púrpura, como púrpura trombocítica trombótica (TTP), síndrome urêmica hemolítica (HUS), trombocitopenia idiopática (ITP) ou outro distúrbio plaquetário, ou uma condição associada a ele. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é uma anormalidade de coagulação, como coagulopatia intravascular disseminada (DIC), púrpura fulminans, trombocitopenia induzida por heparina (HIT), hiperleucocitose, síndrome de hiper viscosidade ou uma condição associada a ela.

[0186] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada à inflamação em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou condição associada à inflamação é uma inflamação de baixo grau. Em algumas modalidades, a doença ou condição associada à inflamação é uma inflamação sistêmica. Em algumas modalidades, a doença ou condição associada à inflamação é uma inflamação aguda ou uma doença inflamatória crônica.

[0187] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada a uma

doença cardiovascular em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou condição cardiovascular é a doença da artéria coronária. Em algumas modalidades, a doença ou condição cardiovascular é infarto do miocárdio, morte cardíaca súbita, parada cardiorrespiratória, hipertensão, hipertensão arterial pulmonar, aterosclerose, doença arterial oclusiva, doença de Raynaud, doença vascular periférica, outras vasculopatias, como doença de Buerger, artrite de Takayasu e pós -Síndrome de parada cardíaca (PCAS), insuficiência venosa crônica, doença cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva ou úlcera cutânea crônica.

[0188] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada a uma doença hepática em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou condição hepática é cirrose. Em algumas modalidades, a doença ou condição hepática é doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Em algumas modalidades, a doença ou condição hepática é uma doença hepática alcoólica. Em algumas modalidades, a doença ou condição hepática é uma lesão hepática aguda.

[0189] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada a uma doença pulmonar em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou condição pulmonar é a síndrome da dificuldade respiratória aguda (ARDS). Em

algumas modalidades, a doença ou condição pulmonar é uma doença pulmonar obstrutiva crônica. Em algumas modalidades, a doença ou condição pulmonar é fibrose pulmonar. Em algumas modalidades, a doença ou condição pulmonar é hemorragia pulmonar. Em algumas modalidades, a doença pulmonar ou condição é asma. Em algumas modalidades, a doença ou condição pulmonar é lesão pulmonar. Em algumas modalidades, a doença pulmonar ou condição é um câncer pulmonar. Em algumas modalidades, a condição é fibrose cística.

[0190] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada a uma doença renal em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou condição renal é lesão renal aguda induzida por lipopolissacarídeo (AKI). Em algumas modalidades, a doença ou condição renal é a insuficiência renal crônica com ou sem doença renal em estágio terminal.

[0191] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio associado a uma doença vascular em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou condição é a doença da artéria coronária. Em algumas modalidades, a doença ou condição é hipertensão. Em algumas modalidades, a doença ou condição é aterosclerose. Em algumas modalidades, a doença ou condição é a síndrome pós-parada cardíaca (PCAS). Em algumas modalidades, a doença ou condição é doença arterial oclusiva, doença vascular periférica, insuficiência venosa crônica, úlceras cutâneas crônicas ou doença de Raynaud. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição associada a uma doença

vascular é uma doença cardíaca. Em outras modalidades, a doença, distúrbio ou condição é insuficiência cardíaca congestiva. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição associada com doença vascular é a doença intestinal isquêmica.

[0192] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada a um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção e/ou em risco de ter um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral, o método compreendendo administrar uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) ao sujeito. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é acidente vascular cerebral isquêmico. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é acidente vascular cerebral hemorrágico.

[0193] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada ao sistema nervoso em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença ou condição é dor (por exemplo, dor crônica). Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma doença neurodegenerativa (por exemplo, doença de Alzheimer ou doença de Parkinson). Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição associada ao sistema nervoso é uma lesão neural.

[0194] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio associado a uma doença inflamatória intestinal em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas

modalidades, a doença, distúrbio ou condição é a doença de Crohn. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é a colite ulcerosa.

[0195] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada à diabetes tipo 2 ou predisposição para diabetes em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é uma doença metabólica. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é a resistência à insulina. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é uma doença vascular diabética (por exemplo, uma doença microvascular, como retinopatia e nefropatia). Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é neuropatia diabética. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição são úlceras, necrose diabética ou gangrena.

[0196] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada ao distúrbio autoimune em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, o distúrbio autoimune é a psoríase. Em algumas modalidades, o distúrbio autoimune é a fibrose cística. Em algumas modalidades, o distúrbio autoimune é artrite reumatoide.

[0197] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar ou prevenir uma doença, distúrbio ou condição associada à esclerose em um sujeito que necessita de tal tratamento ou prevenção, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de

qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição associada à esclerose é a esclerose sistêmica.

[0198] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método para tratar endotoxemia em um sujeito que necessita de tal tratamento, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) ao sujeito. Em algumas modalidades, a endotoxemia está associada a uma condição como doença periodontal (por exemplo, periodontite ou inflamação das gengivas), alcoolismo crônico, tabagismo crônico, transplante ou enterocolite necrosante neonatal ou infecção de ouvido neonatal.

[0199] Em algumas modalidades, a divulgação fornece um método de redução dos níveis sistêmicos de LPS, endotoxina e/ou outro gatilho de inflamação sistêmica em um sujeito em necessidade, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica fornecida neste documento (por exemplo, a composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[79]) para o sujeito.

Terapia de Combinação

[0200] As composições fornecidas neste documento podem ser administradas sozinhas ou em terapia de combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, a composição é administrada em terapia de combinação com outro agente terapêutico. As combinações podem ser administradas concomitantemente, por exemplo, combinadas no mesmo veículo de distribuição (por exemplo, lipossoma), como uma mistura, separadamente, mas simultaneamente ou concorrentemente; ou sequencialmente. Isso inclui apresentações nas quais os agentes terapêuticos combinados são administrados juntos como uma mistura terapêutica e também procedimentos em que os agentes combinados são administrados separadamente, mas simultaneamente, por exemplo, *por* meio de linhas intravenosas separadas no mesmo indivíduo. A administração "em

combinação" inclui ainda a administração separada de um dos agentes terapêuticos dados primeiro, seguido pelo segundo. Métodos de tratamento usando a terapia de combinação também são fornecidos.

[0201] Em modalidades adicionais, uma composição fornecida neste documento é administrada em combinação com outro agente terapêutico. Em algumas modalidades, uma composição de qualquer um de [1]-[28] é administrada em combinação com outro agente terapêutico. Em algumas modalidades, uma composição compreendendo um sal de um carotenoide fornecido em qualquer uma das FIGs. 1A-1D neste documento, é administrado em terapia de combinação com outro agente terapêutico. Em algumas modalidades, uma composição que compreende um sal multivalente (por exemplo, um sal divalente ou um sal trivalente) de um carotenoide fornecido em qualquer uma das FIGs. 1A-1D neste documento, é administrado em terapia de combinação com outro agente terapêutico. Em modalidades particulares, uma composição compreendendo um sal multivalente de trans-crocetina (por exemplo, CTC ou MTC) é administrada em terapia de combinação com outro agente terapêutico. Em outras modalidades particulares, uma composição compreendendo um sal multivalente de trans-norbixina (por exemplo, CTN ou MTN) é administrada em terapia de combinação com outro agente terapêutico.

[0202] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de um ou mais carotenoides ionizáveis é administrada em terapia de combinação com um carotenoide compreendendo pelo menos um grupo polar ou grupo monocíclico. Em algumas modalidades, o sal do carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, sal contendo contraíon divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGs. 1A-1D. Em uma modalidade, o carotenoide compreendendo pelo menos um grupo polar ou grupo polar monocíclico é simétrico. Em outra modalidade, uma composição de sal de carotenoide ionizável divalente é administrada em

terapia de combinação com pelo menos um carotenoide selecionado de: zeanthin, astaxantina, luteína e xantofila. Em outra modalidade, a composição de sal de carotenoide ionizável divalente é administrada em terapia de combinação com astaxantina. Em outra modalidade, o carotenoide compreendendo pelo menos um grupo polar ou grupo polar monocíclico é assimétrico. Em outra modalidade, uma composição de sal de carotenoide ionizável divalente divulgada neste documento é administrada em combinação de ácido abscísico (ABA).

[0203] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia de combinação com um padrão de tratamento de cuidados para a doença, distúrbio ou condição a ser tratada. Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0204] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia com um agente antimicrobiano. Em algumas modalidades, o agente antimicrobiano é um agente antibacteriano. Em algumas modalidades, o agente antibacteriano é selecionado a partir de, mas não se limita ao ertapenem, piperacilina-tazobactam, cefepima, aztreonam, metronidazol, meropenem, ceftriaxona, ciprofloxacina, vancomicina, linezolida, tobramicina, levoflazolinacina, amicrominicina. Em algumas modalidades, o agente antibacteriano é selecionado a partir de, mas não limitado a, ceftriaxona, levofloxacina, ciprofloxacina, cefazolina, piperacilina-tazobactam, meropenem, metronidazol, vancomicina e ampicilina. Em outras modalidades, o agente antimicrobiano é um agente antifúngico. Em outras modalidades, o

agente antifúngico é caspofungina ou outro medicamento antifúngico. Em outras modalidades, o agente antimicrobiano é um agente antimalárico. Em outras modalidades, o agente antimalárico é selecionado a partir de, mas não limitado a, artemisinina e seus análogos, cloroquina e seus análogos, atovaquona, um derivado de quinina, proguanil ou outro medicamento antimalárico. Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0205] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável aqui fornecido é administrada em terapia de combinação com proteína C ativada (por exemplo, rhAPC) ou drotrecogina alfa (ativada) (DAA). Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0206] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia de combinação com um corticosteroide (por exemplo, um glicocorticoide ou mineralocorticoide, tal como fludrocortisonel). Em algumas modalidades, o corticosteroide é um glicocorticoide. Em outras modalidades, o glicocorticoide é selecionado a partir de cortisona, etametasoneb, prednisona, prednisolona, triancinolona, dexametasona e metilprednisolona. Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é

um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0207] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia com administração intravenosa de uma vitamina. Em algumas modalidades, a vitamina é a vitamina C (ácido ascórbico). Em algumas modalidades, a vitamina é a vitamina A. Em algumas modalidades, o sal do carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0208] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia de combinação com um glicocorticoide e vitamina C (por exemplo, administração intravenosa de vitamina C). Em algumas modalidades, o glicocorticoide é selecionado a partir de cortisona, etametasoneb, prednisona, prednisolona, triancinolona, dexametasona e metilprednisolona. Em outras modalidades, o glicocorticoide é hidrocortisona. Em modalidades adicionais, pelo menos uma composição de carotenoide ionizável fornecida neste documento (por exemplo, uma composição de sal divalente compreendendo um carotenoide ionizável divulgado na FIG. 1A, FIG. 1B, FIG. 1C, e/ou FIG. 1D) é administrada em terapia de combinação com um glicocorticoide, vitamina C e tiamina. Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente

ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia com um agente vasopressor. Em algumas modalidades, o agente terapêutico vasopressor é norepinefrina ou drogas semelhantes, ou angiotensina II (por exemplo, GIAPREZA™). Em algumas modalidades, o agente terapêutico vasopressor é epinefrina, fenilnefrina, dopamina ou vasopressina. Em algumas modalidades, o agente terapêutico vasopressor é efedrina, milrinona, isoproterenol, dobutamina, isoproterenol ou dopamina.

[0209] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia com um agente terapêutico trombolítico. Em algumas modalidades, o agente terapêutico trombolítico ativador do plasminogênio tecidual (tPA). Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0210] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia com um agente terapêutico. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica de qualquer um de [1]-[28] é

administrada em combinação com agente terapêutico. Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal multivalente de um carotenoide fornecido em qualquer uma das FIGs. 1A-1D neste documento, é administrado em terapia de combinação com outro agente terapêutico. Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0211] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia de combinação com um agente terapêutico selecionado a partir de: heparina, vasopressina, hormônio antidiurético (ADH) e um inibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (estatina). Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0212] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia com um agente terapêutico anti-inflamatório. Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide

ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0213] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecido neste documento é administrada em terapia de combinação com oxigênio e/ou fluidos intravenosos para manter/aumentar os níveis de oxigênio no sangue e/ou pressão arterial ou terapia hiperbárica. Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0214] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecido neste documento é administrada em terapia de combinação com um agente quimioterápico (por exemplo, para potencializar o efeito da quimioterapia em células cancerosas e mitigar os efeitos da mielossupressão induzida por quimioterapia e anemia). Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0215] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia de combinação com imunoterapia. Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina

(por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

[0216] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um sal de carotenoide ionizável fornecida neste documento é administrada em terapia de combinação com radioterapia. Em algumas modalidades, o sal de carotenoide ionizável é um sal multivalente (por exemplo, divalente, trivalente ou tetravalente). Em algumas modalidades, o carotenoide ionizável é um carotenoide de qualquer uma de [1]-[28] e/ou FIGS. 1A-1D. Em modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-crocetina (por exemplo, CTC e MTC). Em outras modalidades específicas, o carotenoide ionizável é trans-norbixina (por exemplo, CTN e MTN).

Kits para Administração de Agentes Ativos

[0217] Em outras modalidades, a divulgação fornece um kit para administrar uma composição de carotenoide ionizável fornecida a um sujeito para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição. Em algumas modalidades, a divulgação fornece um kit para distribuição de um agente terapêutico a um sujeito, o kit compreendendo: (a) uma primeira composição compreendendo uma composição de carotenoide ionizável divulgada (por exemplo, um lipossoma compreendendo um sal trans-crocetina multivalente); e uma (b) segunda composição contendo, por exemplo, reagentes, tampões, excipientes ou outro agente terapêutico que é armazenado separadamente antes da administração ao sujeito. Esses kits normalmente incluem dois ou mais componentes necessários para o tratamento de um estado da doença, como hipóxia ou condição relacionada à inflamação. Em algumas modalidades, os kits incluem, por exemplo, composições lipídicas, reagentes, tampões, recipientes e/ou equipamentos fornecidos. As composições e formulações de lipossomas podem estar na forma liofilizada e depois reconstituídas antes da administração. Em algumas modalidades, os kits incluem um conjunto de embalagem que inclui um ou mais componentes usados para tratar o estado de doença de um paciente. Por exemplo, um conjunto de embalagem pode incluir

recipientes separados que alojam os lipossomas terapêuticos e outros excipientes ou agentes terapêuticos que podem ser misturados com as composições antes da administração a um paciente. Em algumas modalidades, um médico pode selecionar e combinar certos componentes e/ou conjuntos de embalagem, dependendo do tratamento ou diagnóstico necessário para um determinado paciente.

EXEMPLOS

Exemplo 1- Produção de lipossomas de trans-crocetina de cálcio

[0218] Duas variantes diferentes de trans-crocetina foram usadas para produzir lipossomas de trans-crocetina, a saber: ácido livre de trans-crocetina (TC) e seu sal de sódio, trans-crocetina de sódio (STC). A trans-crocetina foi encapsulada em lipossomas pelos seguintes procedimentos.

Produção de vesículas múltiplas de duas camadas (multilamelares) (MLV):

[0219] Primeiro, os componentes lipídicos da membrana lipídica do lipossoma foram pesados e combinados como uma solução concentrada em etanol a uma temperatura de cerca de 65°C. Em uma preparação, os lipídios usados foram fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol e DSPE-PEG-2000 (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetano-olamina-N-[metoxi(polietilenoglicol)-2000]). A razão molar de HSPC: Colesterol: PEG-DSPE foi de aproximadamente 3:2:0,15. Em outra preparação, os lipídios usados foram HSPC, colesterol, PEG-DSPE-2000 e 1-palmitoil-2-glutaril-*sn*-glicero-3-fosfocolina (PGPC). A razão molar de HSPC: colesterol: PEG-DSPE: PGPC foi de aproximadamente 2,7:2:0,15:0,3. Em seguida, o acetato de cálcio foi dissolvido em um tampão aquoso a uma concentração de 125 mM, ou 250 mM, com um pH de 7,0. A solução de acetato de cálcio foi aquecida até 65°C.

[0220] A solução etanólica de lipídio foi adicionada à solução de acetato de cálcio usando uma pipeta. Durante esta etapa, a solução foi bem agitada utilizando um agitador magnético. A mistura foi realizada a uma temperatura elevada (63ºC-72ºC) para assegurar que os lipídios estavam em

um estado líquido cristalino (em oposição ao estado de gel que eles atingiriam em temperaturas abaixo da temperatura de transição lipídica Tm = 51ºC - 54ºC). Como resultado, os lipídios foram hidratados e formaram vesículas de duas camadas (multilamelares) (MLVs) contendo acetato de cálcio no espaço interior.

Redução do tamanho de MLVs usando extrusão de filtro:

[0221] Os MLVs foram fragmentados em vesículas unilamelares (bicamada simples) do tamanho desejado por extrusão de alta pressão utilizando duas passagens através de membranas empilhadas (policarbonato gravado). As membranas empilhadas tinham duas camadas com um tamanho de poro de 200 nm e seis camadas com um tamanho de poro de 100 nm. Durante a extrusão, a temperatura foi mantida acima do Tm para garantir a plasticidade das membranas lipídicas. Como resultado da extrusão, tamanho grande e heterogêneo e MLVs de lamelaridade foram transformados em vesículas unilamelares (ULVs) pequenas e homogêneas (100-120 nm) que sequestraram acetato de cálcio em seu espaço interior. Utilizou-se um instrumento Malvern Zetasizer Nano ZS (Southborough, MA) com detector de dispersão inversa (90°) para medir o tamanho hidrodinâmico (diâmetro) das vesículas a 25°C numa microcuvete de plástico. As amostras foram diluídas 50 vezes em matriz de formulação antes da análise.

[0222] Após ULVs contendo acetato de cálcio terem sido produzidos, o acetato de cálcio extralipossomal foi removido usando SEC (cromatografia de exclusão de tamanho, com colunas PD-10) ou TFF (diafiltração de fluxo tangencial). O reagente de tonicidade foi adicionado aos lipossomas para equilibrar a osmolalidade (concentração final: 5% de dextrose para lipossomas de acetato de cálcio 125 mM e dextrose 10% para lipossomas de acetato de cálcio 250 mM). Uma vez que o gradiente de acetato de cálcio foi gerado, o procedimento de carregamento trans-crocetina é preferencialmente realizado dentro de 24 horas. O teor de lipídios da solução de lipossoma preparada foi determinado por ensaio de fosfato.

[0223] A solução de trans-crocetina 1 mg/mL foi preparada em dextrose a 10% (para lipossomas de acetato de cálcio 250 mM) e o pH foi ajustado para 8. A solução de trans-crocetina foi misturada com solução de lipossoma de acetato de cálcio em diferentes razões de droga/lipídio (100 g/mM, 80 g/mM, 60 g/mM ou 40 g/mM). A mistura foi então completamente agitada e aquecida a 65ºC por 30 minutos, seguido por resfriamento rápido até a temperatura ambiente em banho de água gelada. Este passo pode ser substituído por agitação da mistura à temperatura ambiente durante a noite.

[0224] O movimento da molécula trans-crocetina (sem carga, forma neutra) através da bicamada lipídica do lipossoma foi impulsionado pelo gradiente gerado com acetato de cálcio (em outras palavras, ácido acético difundido para fora, trans-crocetina difundido para dentro). A trans-crocetina foi então aprisionada no interior dos lipossomas por ionização e, em seguida, formando um precipitado com cálcio (como uma forma de sal de cálcio (trans-crocetina de cálcio, CTC)).

Purificação de lipossomas:

[0225] A trans-crocetina extralipossomal foi removida usando SEC (colunas PD-10) ou TFF. Neste exemplo, o tampão usado em SEC foi HBS (solução salina tamponada com HEPES, pH 6,5). Após a conclusão da purificação, a esterilização por filtração foi realizada usando um filtro de 0,22 mícron. Utilizou-se um instrumento Malvern Zetasizer Nano ZS (Southborough, MA) com detector de dispersão inversa (90°) para medir o tamanho hidrodinâmico (diâmetro) das vesículas a 25°C numa microcuvete de plástico. As amostras foram diluídas antes da análise.

Tabela 1. Características físicas de nanopartículas carregadas com CTC representativas

	Concentração Inicial	Eficiência de Encapsulação	Concentração Final	Razão Droga/Lipídio	Diâmetro	PDI	Potencial Zeta
CTC LPs	1 mg/ml **trans-crocetina** dissódio	96,9%	0,24 mg/ml	78,6 g/mM lipídios	105,7 nm	0,056	- 2,88 mV
CTC Lps	0,75 mg/ml **trans-crocetina** dissódio	98,32%	3,92 mg/ml	68,23 g/mM lipídios	103,8 nm	0,041	- 2,71 mV
CTC Lps	0,75 mg/mL **trans-crocetina** dissódio	99,47%	3,90 mg/mL	66,23 g/mM lipídios	100,8 nm	0,031	- 3,67 mV
CTC Lps	0,75 mg/ml **trans-crocetina** dissódio	92,59%	2,49 mg/mL	34,74 g/mM lipídios	101,9 nm	0,038	- 3,83 mV
PGPC CTC Lp2	0,75 mg/ml **trans-crocetina** dissódio	98,30%	5,34 mg/mL	85,74 g/mM lipídios	95,9 nm	0,043	- 3,66 mV

Exemplo 2- Preparação de lipossomas de acetato de cálcio com Nanoassemblr®

[0226] Os lipossomas carregados com acetato de cálcio foram preparados pelo seguinte procedimento. Primeiro, os componentes lipídicos da membrana de lipídio lipossômica foram pesados e combinados como uma solução concentrada em etanol a uma temperatura de cerca de 65°C. Neste exemplo, os lipídios utilizados foram hidrogenados fosfatidilcolina de soja, colesterol e DSPE-PEG-2000 (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi-(polietilenoglicol)-2000]).

[0227] A razão molar de HSPC: Colesterol: PEG-DSPE foi de aproximadamente 3:2:0,15. Em outro exemplo, os lipídios usados foram HSPC, colesterol, PEG-DSPE-2000 e 1-palmitoil-2-glutaril-*sn*-glicero-3-fosfocolina (PGPC). A razão molar de HSPC: colesterol: PEG-DSPE: PGPC foi de aproximadamente 2,7:2:0,15:0,3.

[0228] Em seguida, o acetato de cálcio foi dissolvido em um tampão aquoso a uma concentração de 125 ou 250 mM, com um pH de 7,0. A solução de acetato de cálcio foi aquecida a 65°C. A solução lipídica etanólica e a

solução de acetato de cálcio foram transferidas separadamente para seringas. Duas soluções foram injetadas no canal microfluídico e misturadas enquanto fluíam através dele com o dispositivo NanoAssemblr® da Precision NanoSystems. A mistura foi realizada a uma temperatura elevada (63ºC-72ºC) para assegurar que os lipídios estavam no estado líquido cristalino (em oposição ao estado de gel que eles atingiriam em temperaturas abaixo da temperatura de transição lipídica Tm = 51ºC -54ºC). O tamanho do lipossoma pode ser controlado pela razão entre a solução lipídica e a solução aquosa, bem como a taxa de fluxo da mistura.

Exemplo 3- Geração e caracterização de lipossomas MTC

Produção de lipossomas de trans-crocetina com gradiente de acetato de magnésio:

[0229] Para produzir lipossomas trans-crocetina de magnésio, podem ser utilizadas duas variantes diferentes da molécula, nomeadamente: ácido livre de trans-crocetina (TC) e o seu sal de sódio, trans-crocetinato de sódio (STC).

[0230] O lipossoma com acetato de magnésio é preparado pelo seguinte procedimento. Primeiro, os componentes lipídicos da membrana lipossômica foram pesados e combinados como uma solução concentrada em etanol a uma temperatura de cerca de 65°C. Neste exemplo, os lipídios utilizados foram hidrogenados fosfatidilcolina de soja, colesterol e DSPE-PEG-2000 (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi(polietilenoglicol)-2000]). A razão molar de HSPC: Colesterol: PEG-DSPE foi de aproximadamente 3:2:0,15. Em outro exemplo, os lipídios usados foram HSPC, colesterol, PEG-DSPE-2000 e 1-palmitoil-2-glutaril-*sn*-glicero-3-fosfocolina (PGPC). A razão molar de HSPC: Colesterol: PEG-DSPE: PGPC foi de aproximadamente 2,7:2:0,15:0,3. Em seguida, o acetato de magnésio foi dissolvido em um tampão aquoso a uma concentração de 125 ou 250 mM, com um pH de 7,0. A solução de acetato de magnésio foi aquecida até 65°C. A solução etanólica de lipídio foi adicionada à solução de acetato de magnésio

usando uma pipeta. Durante esta etapa, a solução foi bem agitada utilizando um agitador magnético. A mistura foi realizada a uma temperatura elevada (63ºC-72ºC) para assegurar que os lipídios estavam em um estado líquido cristalino (em oposição ao estado de gel que eles atingem em temperaturas abaixo da temperatura de transição lipídica Tm = 51ºC -54ºC). Como resultado, os lipídios foram hidratados e formaram vesículas multilamelares (MLVs) contendo acetato de magnésio em seu espaço interno (solução interna).

Redução do tamanho de MLVs usando extrusão de filtro:

[0231] Os MLVs são fragmentados em vesículas unilamelares (bicamada simples) do tamanho desejado por extrusão de alta pressão utilizando duas passagens através de membranas empilhadas (policarbonato gravado). As membranas empilhadas têm duas camadas com um tamanho de poro de 200 nm e seis camadas com um tamanho de poro de 100 nm. Durante a extrusão, a temperatura foi mantida acima da Tm. Como resultado da extrusão, tamanho grande e heterogêneo e MLVs de lamelaridade foram transformados em vesículas unilamelares (ULVs) pequenas e homogêneas (100-120 nm) que sequestraram o acetato de cálcio em seu espaço interior. Um instrumento Malvern Zetasizer Nano ZS (Southborough, MA) detector de dispersão externa (90°) foi usado para medir o tamanho hidrodinâmico (diâmetro) das vesículas a 25°C numa microcuvete de plástico. As amostras foram diluídas 50 vezes em matriz de formulação antes da análise.

Geração de gradiente:

[0232] Após a produção de ULVs contendo acetato de magnésio, o acetato de magnésio extralipossomal foi removido usando SEC (cromatografia de exclusão de tamanho, com colunas PD-10) ou TFF (diafiltração de fluxo tangencial). Soluções de reagentes de tonicidade (tais como 50% de dextrose) foram adicionadas aos lipossomas para equilibrar a osmolalidade (concentração final: 5% de dextrose para 125 mM de lipossomas de acetato de magnésio e 10% de dextrose para 250 mM de lipossomas de acetato de magnésio). O teor de lipídios da solução de lipossoma preparada foi

determinado por ensaio de fosfato.

Carregamento de trans-crocetina em lipossomas de acetato de magnésio:

[0233] A solução de trans-crocetina ou trans-crocetina de sódio 1 mg/mL foi preparada em dextrose a 10% (para lipossomas de acetato de magnésio a 250 mM) e o pH foi ajustado para 8-8,5 com hidróxido de sódio. A solução de trans-crocetina de sódio foi misturada com solução de lipossoma de acetato de magnésio em diferentes razões de droga/lipídio (100 g/mol, 80 g/mol, 60 g/mol ou 40 g/mol). A mistura foi então completamente agitada e aquecida até 65ºC por 30 minutos, seguido por resfriamento rápido até a temperatura ambiente em banho de água gelada. Este passo pode ser substituído por agitação da mistura à temperatura ambiente durante a noite.

Purificação de lipossomas:

[0234] A trans-crocetina extralipossomal foi removida usando SEC (colunas PD-10) ou TFF. Neste exemplo, o tampão usado em SEC foi HBS (solução salina tamponada com HEPES, pH 6,5). Após a conclusão da purificação, a esterilização por filtração foi realizada usando um filtro de 0,2-0,22 mícrones. Utilizou-se um instrumento Malvern Zetasizer Nano ZS (Southborough, MA) com detector de dispersão inversa (90°) para medir o tamanho hidrodinâmico (diâmetro) a 25°C numa microcuvete de plástico. As amostras foram diluídas antes da análise.

Tabela 2. Características físicas de nanopartículas carregadas com MTC representativas

	Concentraçao Inicial	Eficiência de Encapsulação	Concentração Final	Razão Droga/Lipídio	Diâme-tro	PDI	Potencial Zeta
MTC LP (D/L-80)	0,75 mg/mL Trans-crocetina dissódio	99,98%	5,03 mg/ml	77,22 g/mol lipídios	102,1 nm	0,046	- 2,32 mV
MTC LP (D/L-60)	0,75 mg/mL Trans-crocetina dissódio	98,82%	4,00 mg/mL	58,83 g/mol lipídios	103,4 nm	0,034	- 3,23 mV
MTC LP (D/L-40)	0,75 mg/mL Trans-crocetina dissódio	98,90%	2,25 mg/mL	35,13 g/mol lipídios	103,7 nm	0,039	- 3,23 mV

Tabela 3: Resumo dos resultados de MTC PK e CTC lipossomal

Artigo de teste	**$T_{1/2}$ (h)**	**AUC (mg/ml *h)**	**C_{max} (mg/ml)**	**Exposição a Plasma Análise NCA (aumento de vezes em comparação com STC de droga livre)**
Droga livre de STC	0,35	0,21	0,36	NA
Droga livre de STC	0,47	0,26	NA	NA
CTC-LP-80	5,12	8,36	1,26	40
CTC-LP-60	4,52	6,4	1,1	35
CTC-LP-40	5,8	10,75	1,44	56
MTC-LP-80	2,88	5,29	1,29	25
MTC-LP-60	2,9	6,01	1,44	29
MTC-LP-40	2,67	5,25	1,37	25
Lipossoma marcado com corante fluorescente	12,2	NA	NA	NA

[0235] Camundongos Balb/c (3 camundongos/grupo) foram tratados com uma única dose de droga livre de STC, CTC/MTC-LPs (razão D/L 80, 60, 40) e lipossoma marcado com corante fluorescente por meio de um bolus intravenoso lento, a fim de coletar amostras de sangue em série em vários pontos de tempo ao longo de um período de 24 horas (tipicamente, 5 min, 1h, 2h, 4h, 8h e 24h).

[0236] 5 µL de cada amostra de plasma foram misturados com 395 µL de metanol contendo 1% de ácido fórmico. As misturas de amostra foram bem misturadas por vórtex. As amostras foram incubadas a -20°C durante 1

hora e depois equilibrada à temperatura ambiente durante 15 min. As amostras foram submetidas a vórtice e depois centrifugadas a 10.000 RPM por 10 min à temperatura ambiente. 200 µL de sobrenadante foram removidos de cada amostra sem perturbar o pélete e analisados por HPLC. Se a quantidade de plasma é permitida, esta análise foi duplicada.

[0237] A concentração de STC nas amostras de plasma foi quantificada pela curva padrão construída pela análise de amostras de plasma contendo uma quantidade conhecida de STC. Perfis de PK foram analisados.

Tabela 4: Estabilidade de lipossoma CTC

Artigo de teste	Data de análise	Tamanho de partícula (nm)	PDI	Potencial zeta (mV)	Conc. de lipídio (milímetros)	Conc. de crocetina (mg/mL)	D/L resultante
CTC-LP-80 1º	Inicial	101,1	0,039	-3,09	63,88	5,01	78,47
CTC-LP-80 1º	1 Mês	100,3	0,046	-1,56	1,64	0,13	77,73
CTC-LP-80 1º	2 Meses	99,33	0,049	-3,44	1,25	0,10	76,46
CTC-LP-80 1º	5 meses	99,56	0,046	-2,49	2,03	0,16	78,37
CTC-LP-80 1º	6 Meses	103,3	0,06	-2,21	1,73	0,14	78,66
CTC-LP-80 2º	Inicial	97,3	0,049	-3,44	71,09	5,44	76,57
CTC-LP-80 2º	3 Meses	99,6	0,037	-2,21	2,22	0,17	78,83
CTC-LP-80 2º	4 meses	99,8	0,038	-3,27	2,14	0,17	79,91
CTC-LP-80 2º	5 meses	99,7	0,05	-4,55	1,31	0,10	78,73
CTC-LP-80 3º	Inicial	102,3	0,042	-0,80	70,57	5,48	77,64
CTC-LP-80 3º	2 Meses	102,9	0,038	-2,11	2,04	0,16	77,72

CTC-LP-80 3º	3 Meses	102,3	0,042	-2,74	2,01	0,15	76,22
CTC-LP-80 3º	4 meses	104,2	0,090	-2,17	1,12	0,09	77,10
CTC-LP-80 4º	Inicial	99,6	0,037	-2,21	70,57	5,58	79,11
CTC-LP-80 4º	1 Mês	101,6	0,054	-2,00	2,52	0,20	80,76
CTC-LP-80 4º	2 Meses	100,8	0,042	-3,22	2,05	0,16	77,11
CTC-LP-80 4º	3 Meses	102,8	0,073	-5,01	1,36	0,11	79,06
CTC-LP-60	Inicial	100,8	0,0	-3,7	58,91	3,90	66,23
CTC-LP-60	4 meses	104,0	0,0	-1,9	2,12	0,14	68,12
CTC-LP-60	5 meses	103,2	0,037	-2,63	1,70	0,12	68,89
CTC-LP-40	Inicial	101,9	0,0	-3,8	71,54	2,49	34,74
CTC-LP-40	4 meses	106,1	0,0	-2,1	2,54	0,09	36,58
CTC-LP-40	5 meses	103,1	0,038	-2,28	2,21	0,08	36,41

[0238] A estabilidade do lipossoma CTC foi avaliada adicionalmente pela caracterização da solução de lipossoma após os lipossomas serem purificados da nossa droga potencialmente lixiviado por coluna de exclusão por tamanho após certa duração de armazenamento (até 6 meses). Os métodos de caracterização foram os mesmos descritos anteriormente.

[0239] Os lipossomas CTC mostraram quase a mesma razão droga/lipídio dentro do intervalo de erro. Portanto, foi confirmada a lixiviação insignificante da droga ao longo de 6 meses na condição de armazenamento (4°C).

Tabela 5: Avaliação da reprodutibilidade e estabilidade do lote de lipossomas

D/L de amostras BC	Mar	Abr	Maio	Jun	Jul	Ag	Set	Out
CTC-LP-80 (1º)	76,57	76,37	75,81			75,36	78,10	
CTC-LP-80 (2º)			76,57			76,41	82,12	77,12
CTC-LP-80 (3º)				77,64		78,13	77,81	76,54
CTC-LP-80 (4º)					79,11	82,93	78,92	80,77

[0240] A reprodutibilidade e a estabilidade do lote de lipossomas foram avaliadas pela caracterização do D/L.

[0241] Os lipossomas CTC mostraram alterações insignificantes nesta avaliação. Assim, os lipossomas CTC mostraram estabilidade pelo menos 6 meses.

Tabela 6: Estabilidade de lipossomas MTC

Artigo de teste	Data de análise	Tamanho de partícula (nm)	PDI	Poten-cial zeta (mV)	Conc. de lipídio (milímetros)	Conc. de droga (mg/mL)	D/L (g/mol)
MTC-LP-80	Inicial	102,1	0,046	-2,32	65,2	5,03	77,22
MTC-LP-80	1 Mês	104,4	0,038	-2,84	19,70	1,53	77,72
MTC-LP-80	2 Meses	105,5	0,051	-4,78	18,29	1,41	77,22
MTC-LP-60	Inicial	103,4	0,034	-3,23	57,96	3,27	56,39
MTC-LP-60	10 dias	105,2	0,05	-2,46	23,14	1,38	59,67
MTC-LP-60	1 mês	105,4	0,056	-4,45	23,31	1,39	59,85
MTC-LP-40	Inicial	103,7	0,039	-3,23	64,04	2,25	35,13
MTC-LP-40	10 dias	104	0,03	-2	24,39	0,87	35,76
MTC-LP-40	1 Mês	106,5	0,058	-5,74	23,21	0,84	36,27

[0242] Os procedimentos de determinação foram os mesmos descritos anteriormente.

[0243] Os lipossomas MTC mostraram quase a mesma razão droga/lipídio dentro do intervalo de erro. Portanto, o lipossoma é estável pelo menos 2 meses de período na condição de armazenamento (4°C) foi confirmado

Exemplo 4- Protocolo e resultados do estudo de eficácia de CTC lipossomal

Animais e Criação:

[0244] Camundongos C57BL/6 machos e/ou fêmeas encomendados à Envigo Laboratories ou ao Jackson Lab (Bar Harbor, Maine) foram aclimatados às condições de alojamento e manuseados de acordo com o Protocolo de Uso de Animais (AUP) número TP-05. Os animais foram aclimatados por aproximadamente 1 semana antes do início do estudo. Apenas animais considerados saudáveis foram incluídos neste estudo. Os animais foram alimentados com Teklad Global Rodent Diet 2918 irradiada e água *ad libitum.* Os camundongos foram alojados em grupos 5/gaiola em gaiolas estáticas com leito de espiga de milho Teklad 1/8" irradiado 7902 dentro de bioBubble® Clean Rooms que fornecem ar filtrado HEP A para o ambiente de bolha a 100 renovações de ar completas por hora. O ambiente foi controlado para uma faixa de temperatura de 74° ± 5° F e uma faixa de umidade de 30-70%. Os grupos de tratamento foram identificados por cartão da gaiola. Os camundongos individuais foram identificados por um marcador indelével na base da cauda. Todos os procedimentos realizados nesse experimento foram conduzidos em conformidade com as leis, regulamentos e diretrizes do National Institutes of Health e com a aprovação do TransPharm Animal Care and Use Committee.

Punção de ligadura cecal e procedimento pós-operatório:

[0245] No Dia -1, camundongos machos e/ou fêmeas foram anestesiados com o uso de isoflurano e levados ao plano cirúrgico. Os quadrantes inferiores do abdômen foram raspados com aparador elétrico. No Dia 0, os camundongos foram anestesiados com o uso de isoflurano e levados a um plano cirúrgico. A área raspada foi desinfetada com três esfregaços alternados de esfregaço cirúrgico com clorexidina e isopropanol 70%. Uma incisão abdominal longitudinal na linha média da pele foi feita com tesoura de íris, sem penetrar na cavidade peritoneal. Após a incisão inicial, pequenas tesouras foram usadas para estender a incisão 1,5-2 cm a fim de ganhar entrada na cavidade peritoneal. A fáscia branca da linha média da musculatura

abdominal foi identificada e dissecada para incisão intermuscular e incisão da fáscia e das camadas peritoneais. O ceco foi exteriorizado com uma pinça anatômica romba, deixando o restante do intestino delgado e grosso dentro da cavidade peritoneal e evitando ruptura ou lesão dos vasos sanguíneos mesentéricos. O ceco foi ligado com um clipe cirúrgico estéril de aço inoxidável de 9,5 mm abaixo da válvula ileocecal na posição designada (aproximadamente 70% do ceco será ligado). Foi tomado cuidado para não ocluir o intestino. Antes da perfuração cecal, o conteúdo cecal foi gentilmente empurrado em direção ao ceco distal. O ceco foi então perfurado com uma agulha de calibre 16 para sepse grave. Realizou-se uma punção única através do caminho entre a ligadura e a ponta do ceco no sentido mesentérico-antimesentérico. Após a remoção da agulha, o ceco foi realocado para a cavidade abdominal sem espalhar fezes do ceco para as margens da ferida da parede abdominal, e uma pequena gota de fezes foi expulsa dos orifícios de penetração mesentérica e antimesentérica. O tamanho da gotícula foi o mais consistente possível. O peritônio, fáscias e musculatura abdominal foram fechados com a aplicação de suturas contínuas simples (4-0 PDS ou suturas cirúrgicas de intestino crômico) e a incisão cutânea foi fechada com autoclips de 9 mm ou cola cirúrgica. Imediatamente após a cirurgia, aos camundongos foi administrada injeção subcutânea (SC) de 0,5 mL de solução salina a 0,9% à temperatura ambiente. Os animais foram então deixados se recuperando após a cirurgia em uma gaiola limpa colocada em uma almofada aquecida de recirculação, com livre acesso a água e ração no chão. A almofada de aquecimento permaneceu no lugar com a gaiola metade ligada/metade fora da almofada, para permitir aos animais a oportunidade de se moverem para uma parte mais fria da gaiola se desejado. Os camundongos permaneceram neste ambiente até a plena consciência e mobilidade. A almofada de aquecimento foi removida assim que o animal ficou estável.

[0246] Os animais foram monitorados continuamente após a cirurgia, pelo menos uma vez a cada 2-3 minutos por aproximadamente 30 minutos, até

que os animais se recuperassem e fossem capazes de se mover por conta própria. Depois disso, os animais foram observados a cada hora durante pelo menos 6 horas após a cirurgia. Os animais também foram monitorados de perto (a cada hora das 7h às 18h diariamente) durante todo o período de estudo, com observações adicionais às 22h e 2h nos dias 1-3. Um Registro Pós-operatório de Roedores foi mantido (1 registro por animal) durante o estudo. Sinais clínicos anormais foram registrados se observados. Qualquer animal que exibisse sinais de mortalidade iminente foi sacrificado humanamente. Se o animal fosse sacrificado, a hora e a data eram registradas no prontuário pós-operatório.

Formulação e dosagem:

[0247] Os camundongos foram administrados com o artigo de teste via injeção IP começando 2 horas após a cirurgia e continuando uma vez por dia até o Dia 4 (5 dias de dosagem total). Os camundongos nos Grupos 1-3 foram dosados com um volume de ~10 µL de artigo de teste por grama de peso corporal do camundongo (por Tabela 7; essas doses administradas representam uma dose de 50 mg/kg por camundongo diariamente durante 5 dias). Os camundongos do Grupo 4 receberam a administração uma vez ao dia de solução salina a 0,9% via injeção IP em um volume de 0,3 mL a partir do Dia 0-4. Os camundongos foram pesados diariamente e os volumes de dose foram administrados de acordo com a Tabela 7.

Tabela 7: Valores de dose

Grupos 1, 2 e 3 (10 µL/g dose)	
Faixa de Peso Corporal	Volume de Dose
20-23,9 g	0,2 mL
24-26,9 g	0,25 mL
27-30,9 g	0,3 mL

Análise de desfecho clínico:

[0248] A eficácia dos artigos de teste foi avaliada pela enumeração da mortalidade do animal de teste ao longo de 5 dias após a cirurgia CLP. Os animais que sobreviveram no dia 5 foram sacrificados humanamente por meio

de exposição excessiva a CO_2.

Resultados do estudo:

[0249] A Tabela 8 descreve quatro estudos CLP usados para testar diferentes formulações de CTC lipossomal. Os estudos 1 e 2 examinaram o modelo CLP em camundongos machos. Os estudos 3 e 4 examinaram o modelo CLP em camundongos fêmeas. Os artigos de teste e os resultados de cada estudo são descritos abaixo.

Tabela 8: Estudos de CLP exemplares da eficácia de CTC lipossomal

	Estudo 1-TP-936	**Estudo 2-TP-967**	**Estudo 3-TP-983**
Tipo	Eficácia	Eficácia	Eficácia
Sexo do camundongo	Masculino	Feminino	Feminino
Tamanho do estudo	30	40	50
Grupos	3	4	5

Resultados do Estudo 1 (TP-936):

[0250] Todos os procedimentos cirúrgicos e de dosagem foram realizados conforme detalhado no protocolo do estudo (acima). Animais simulados demonstraram 100% de sobrevivência. Os camundongos submetidos a CLP e tratados com solução salina e imipenem apresentaram mortalidade de 50%. Os animais tratados com o artigo de teste 1 e imipenem ou com o artigo de teste 2 e imipenem demonstraram 30% e 10% de morte, respectivamente. Cinco das nove mortes durante o estudo foram resultado de eutanásia devido à desidratação e decúbito lateral (**FIG. 5)**.

[0251] Juntos, esses dados demonstram que a ligadura cecal e punção com uma agulha de calibre 16 causam mortalidade em camundongos C57Bl/6J. Embora ambos os artigos de teste (em combinação com imipenem) tenham demonstrado uma tendência de redução na mortalidade quando comparados ao grupo de controle tratado com imipenem.

Resultados do Estudo 2 (TP-967):

[0252] Os animais tratados com veículo salino e imipenem (Grupo 4) demonstraram 70% de morte (**FIG. 6**). Uma das sete mortes foi resultado de eutanásia. Os camundongos tratados com PGPC-LP e imipenem (Grupo 1) apresentaram mortalidade de 60%, com uma das seis mortes atribuídas à eutanásia. O Grupo 2, ao qual foi administrado CTC-LP-80 e imipenem, demonstrou 30% de morte (**FIG. 6**). Duas das três mortes foram devido à eutanásia. Os camundongos que receberam PGPC-CTC-LP-80 e imipenem (Grupo 3) tiveram mortalidade de 70% (**FIG. 6**). Duas das sete mortes foram devido à eutanásia. Nenhum dos grupos de tratamento mostrou uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade quando comparado ao grupo de controle do veículo, mas uma forte tendência de melhora na sobrevida foi observada.

Resultados do Estudo 3 (TP-986):

[0253] Os camundongos tratados com CTC-LP-80 (50 mg/kg) e imipenem demonstraram 70% de morte (FIG. 8). Três das sete mortes foram devido à eutanásia. Os camundongos que receberam CTC-LP-80 (25 mg/kg) e imipenem tiveram mortalidade de 40% (**FIG. 7**). Duas das quatro mortes foram devido à eutanásia. Os camundongos tratados com CTC-LP-80 (5 mg/kg) e imipenem tiveram 20% de morte (**FIG. 7**). Nenhuma das mortes foi devido à eutanásia. Esse tratamento demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na mortalidade quando comparado ao grupo de controle com veículo (P = 0,0321). Os ratos que receberam CTC-LP-80 (1 mg/kg) e imipenem tiveram 60% de mortalidade (**FIG. 7**). Nenhuma das mortes foi devido à eutanásia. **FIG. 7**.

[0254] Juntos, esses dados demonstram que a ligadura cecal e punção com uma agulha de calibre 16 causam mortalidade em camundongos C57Bl/6. O tratamento com o artigo de teste CTC-LP-80 (5 mg/kg) e imipenem demonstrou uma redução estatisticamente significativa na mortalidade quando comparado ao grupo de controle tratado com solução salina.

Exemplo 5- Produção de lipossomas STC por carregamento passivo

Carregamento passivo de trans-crocetina de sódio com extrusora:

[0255] A trans-crocetina de sódio foi dissolvida numa fase aquosa na sua solubilidade máxima no meio aquoso dado, por exemplo 0,7 mg/ml em dextrose a 5%. A solução lipídica etanólica contendo HSPC, colesterol, PEG-DSPE, com/sem PGPC foi adicionada à solução aquosa usando uma pipeta. Durante esta etapa, a solução foi bem agitada utilizando um agitador magnético. A mistura foi realizada a uma temperatura elevada (63ºC-72ºC) para assegurar que os lipídios estavam em um estado líquido cristalino (em oposição ao estado de gel que eles atingem em temperaturas abaixo da temperatura de transição lipídica (Tm = 51ºC -54ºC). Como resultado, os lipídios são hidratados e formados por múltiplas vesículas de bicamada (multilamelar) (MLV) contendo trans-crocetina de sódio no núcleo aquoso. Os MLVs foram então reduzidos por extrusão, conforme descrito anteriormente.

Carregamento passivo de trans-crocetina com Nanoassemblr®**:**

[0256] A trans-crocetina de sódio foi dissolvida numa fase aquosa na sua solubilidade máxima no meio aquoso dado, por exemplo 0,7 mg/ml em dextrose a 5%. A solução lipídica etanólica contendo HSPC, colesterol, PEG-DSPE, com/sem PGPC e a solução aquosa de trans-crocetina sódica foram transferidas separadamente para seringas. Duas soluções foram injetadas no canal microfluídico e misturadas enquanto fluíam através dele com o dispositivo NanoAssemblr® da Precision NanoSystems. A mistura foi realizada a uma temperatura elevada (63ºC-72ºC) para assegurar que os lipídios estavam em um estado líquido cristalino (em oposição ao estado de gel que eles atingem em temperaturas abaixo da temperatura de transição lipídica (Tm = 51ºC -54ºC). O tamanho do lipossoma pode ser controlado variando a razão entre a solução lipídica e a solução aquosa, bem como a taxa de fluxo da mistura.

Carregamento passivo de trans-crocetina pelo método de injeção de etanol:

[0257] A trans-crocetina (ácido livre) foi dissolvida na mistura de lipídios etanólicos em sua solubilidade máxima. Em seguida, uma mistura de

lipídios etanólicos contendo trans-crocetina foi misturada com solução aquosa (por exemplo, tampões, solução salina tamponada ou solução de dextrose) e reduzida pelo método de extrusão ou misturada com solução aquosa através do canal microfluídico pelo dispositivo NanoAssemblr®.

Carregamento passivo de trans-crocetina por método de reidratação de película fina:

[0258] A trans-crocetina (ácido livre) foi dissolvida em um solvente orgânico volátil (por exemplo, etanol, metanol, clorofórmio, diclorometano, etc.) junto com outros lipídios: HSPC, colesterol, PEG-DSPE, com/sem PGPC. O solvente orgânico na mistura trans-crocetina-lipídio foi completamente seco usando o evaporador rotativo por temperatura elevada (por exemplo, 65°C) em banho-maria e vácuo. Durante a secagem, o frasco foi girado e um filme fino de trans-crocetina-lipídio seco foi formado na parede do frasco de fundo redondo. Uma solução aquosa foi adicionada ao filme fino e girada/agitada a temperatura elevada (por exemplo, 65°C). A reidratação do filme fino em solução aquosa forma múltiplas vesículas de duas camadas (multilamelares) (MLV) contendo trans-crocetina na bicamada lipídica das MLVs. MLVs foi então reduzido por extrusão para desejadas vesículas unilamelares (SUVs).

Exemplo 6- Produção de lipossomas de trans-crocetina direcionados: pós-inserção

[0259] O anticorpo ou seus fragmentos, como Fab ou scFv, que contém um resíduo de cisteína no terminal C, serão conjugados e incorporados ao lipossoma trans-crocetina por meio de um método de "pós-inserção". Micelas de lipopolímero reativo com tiol (como DSPE-PEG-maleimida) serão preparadas por dissolução em uma solução aquosa a 10 mg/ml. O anticorpo (ou seu fragmento) com uma cauda de cisteína será dissolvido e reduzido por um reagente redutor 10-20 mM (como 2-mercaptoetilamina, cisteína ou ditioeritritol) em pH < 7. O excesso de reagente redutor será removido completamente por SEC (cromatografia de exclusão de tamanho) ou diálise. O anticorpo purificado e reduzido (ou seu fragmento) será então incubado com as

micelas de lipopolímeros tiol-reativos na razão molar de 1:4. No final da reação, os grupos maleimida em excesso serão extintos por uma pequena quantidade de cisteína (1 mM) ou mercaptoetanol. O anticorpo não conjugado (ou seu fragmento) será removido por SEC. Micelas conjugadas purificadas serão então incubadas com lipossomas a 37℃ ou temperatura elevada em diferentes razões de anticorpos/lipídios (essa razão é dependente de anticorpos).

[0260] Embora os métodos divulgados tenham sido descritos em conexão com o que é atualmente considerado como as modalidades mais práticas e preferenciais, deve ser entendido que os métodos abrangidos pela divulgação não devem ser limitados às modalidades divulgadas, mas, pelo contrário, destinam-se a cobrir várias modificações e arranjos equivalentes incluídos no espírito e escopo das reivindicações anexas.

[0261] Todas as publicações, patentes, pedidos de patentes, sites da internet e números de adesão/banco de dados de sequências incluindo sequências polinucleotídicas e sequências de polipeptídeo citadas neste documento são por meio deste documento incorporadas por referência neste documento na sua totalidade para todos os efeitos da mesma forma como se cada publicação individual, patente, pedido de patente, site da internet, ou número de adesão/banco de dados de sequência tivessem sido individualmente e especificamente indicados para serem então incorporados por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Carotenoide de Polieno -Q, em que

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

Q é um contra-íon multivalente.

2. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- R_1-Carotenoide de Polieno-R_2 -Q, em que

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis;

R_1 e R_2 são grupos ionizáveis (por exemplo, o mesmo grupo ionizável ou grupos ionizáveis diferentes; e

Q é um contra-íon multivalente.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de que o Carotenoide de Polieno compreende 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis aniônicos.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável aniônico selecionado dentre: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato, um grupo fosfato e um grupo hidroxamato.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou

2, **caracterizada** pelo fato de que o Carotenoide de Polieno compreende 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis catiônicos (por exemplo, um grupo amina primária, secundária ou terciária, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina, ou um grupo imidazol).

6. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q-trans-crocetina-Q, em que

Q é um contra-íon multivalente.

7. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q-trans-norbixina-Q, em que

Q é um contra-cátion multivalente.

8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, **caracterizada** pelo fato de que o contra-íon multivalente (Q) é um cátion multivalente (por exemplo, um cátion bivalente, como um cátion metálico bivalente ou um cátion orgânico bivalente, ou um cátion trivalente, como Fe^{3+}).

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o cátion multivalente é pelo menos um cátion bivalente selecionado dentre Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} e Fe^{2+}, um cátion orgânico bivalente, como diamina protonada, ou um cátion trivalente, como Fe^{3+}.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que compreende trans-crocetinato de magnésio (MTC) ou trans-crocetinato de cálcio (CTC).

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que compreende trans-norbixinato de magnésio (MTN) ou trans-norbixinato de cálcio (CTN).

12. Veículo de liberação **caracterizado** pelo fato de que compreende a composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1-11.

13. Veículo de liberação, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que é um lipossoma.

14. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Carotenoide de Polieno-Q, em que

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis; e

Q é (i) um contra-íon multivalente ou (ii) um contra-íon monovalente.

15. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- R_1-Carotenoide de Polieno-R_2 -Q, em que

o Carotenoide de Polieno compreende

(a) 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas,

(b) substituições de metil ou alquil inferior (C2-C3), e

(c) 1, 2, 3, ou mais de 3 grupos ionizáveis;

R_1 e R_2 são grupos ionizáveis (por exemplo, o mesmo grupo ionizável ou grupos ionizáveis diferentes; e

Q é (i) um contra-íon multivalente ou (ii) um contra-íon monovalente.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, **caracterizada** pelo fato de que o Carotenoide de Polieno compreende grupos ionizáveis aniônicos.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizada** pelo fato de que o Carotenoide de Polieno compreende pelo menos um grupo ionizável aniônico selecionado dentre: um grupo carboxílico, um grupo sulfonato, um grupo sulfato, um fosfonato, um grupo fosfato e um grupo hidroxamato.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, **caracterizada** pelo fato de que o Carotenoide de Polieno compreende grupos ionizáveis catiônicos (por exemplo, um grupo amina primária, secundária ou terciária, um grupo amônio quaternário, um grupo colina, um grupo guanidina, ou um grupo imidazol).

19. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- trans-crocetina-Q, em que

Q é (i) um contra-íon de cátion multivalente ou (ii) um cátion monovalente.

20. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- trans-norbixina-Q, em que

Q *é* (i) um contra-íon de cátion multivalente ou (ii) um cátion monovalente.

21. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um lipossoma que encapsula um sal de carotenoide ionizável com a fórmula:

Q- R_3-Carotenoide de Polieno-R_4 -Q, em que

o Carotenoide de Polieno compreende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas conjugadas, opcionalmente substituídas por 1 a n substituições de metil ou alquil inferior C2-C3, em que n = 1 a 4; e

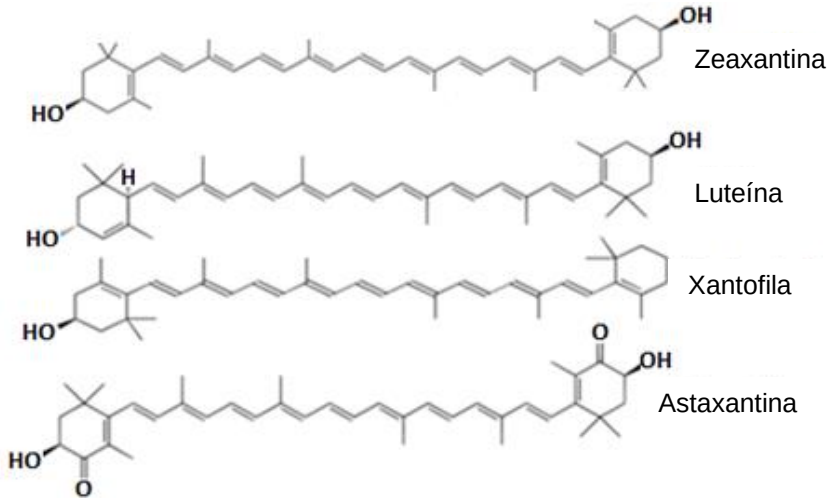
R3 e/ou R4 é um grupo monocíclico e/ou polar (por exemplo, o mesmo grupo monocíclico e/ou polar ou grupos diferentes); e

Q é (i) um contra-íon multivalente ou (ii) um contra-íon monovalente.

22. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um lipossoma que encapsula carotenoide com dois grupos polares ligados, que podem ser grupos polares iguais ou diferentes, e que possui a fórmula:

QA-Carotenoide de Polieno-AQ, em que

o Carotenoide de Polieno compreende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 3-5, 6-8, 9-10, ou mais de 9, ligações duplas, opcionalmente substituídas por 1 a n substituições de metil ou alquil inferior C2-C3, em que n = 1 a 4; e QA, juntos, e AQ, juntos, são um grupo funcional monocíclico (por exemplo, grupos funcionais monocíclicos iguais ou diferentes), opcionalmente selecionados de um grupo funcional monocíclico presente em astaxantina, luteína, xantofila e zeaxantina;



23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 21, **caracterizada** pelo fato de que Q é um contra-íon multivalente (por exemplo, um cátion multivalente, tal como um cátion metálico bivalente ou um cátion orgânico bivalente).

24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizada** pelo fato de que Q é pelo menos um cátion bivalente selecionado dentre Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} e Fe^{2+}, um cátion orgânico bivalente, tal como diamina protonada, ou um cátion trivalente, tal como Fe^{3+}.

25. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 21, **caracterizada** pelo fato de que Q é um contra-íon monovalente (por exemplo, um cátion metálico monovalente ou um cátion orgânico monovalente).

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizada** pelo fato de que Q é pelo menos um contra-íon monovalente selecionado dentre NH_4^+, Na^+, Li^+ e K^+, ou um cátion orgânico monovalente, tal como amina protonada.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizada** pelo fato de que compreende trans-crocetinato de magnésio (MTC) ou trans-crocetinato de cálcio (CTC).

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** pelo fato de que compreende trans-norbixinato de magnésio (MTN) ou trans-norbixinato de cálcio (CTN).

29. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 28, **caracterizada** pelo fato de que a razão de carotenoide ionizável/lipídio é de 1 para 1000 g/mol, cerca de 10 para 150 g/mol, cerca de 20 para 100 g/mol, ou qualquer intervalo entre eles.

30. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 29, **caracterizada** pelo fato de que os lipossomas compreendem pelo menos de 0,1% a 97% de peso em peso (p/p) de carotenoide ionizável, ou qualquer intervalo entre eles.

31. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 30, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma tem um diâmetro de 20 nm a 500 nm, 20 nm a 200 nm, ou 80 nm a 120 nm, ou qualquer intervalo entre eles.

32. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 31, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma é formado a partir de componentes lipossomais.

33. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizada** pelo fato de que os componentes lipossomais compreendem pelo menos um dentre um lipídio catiônico, um lipídio aniônico e um lipídio neutro.

34. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 32 ou 33, **caracterizada** pelo fato de que os componentes lipossomais compreendem pelo menos um selecionado dentre: DSPE; DSPE-PEG; DSPE-PEG-FITC; DSPE-PEG-maleimida; HSPC; HSPC-PEG; colesterol; colesterol-PEG; e colesterol-maleimida.

35. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 34, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma compreende um fosfolipídio oxidado, tal como um OxPAPC.

36. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizada** pelo fato de que o OxPAPC é um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados fragmentados, um fosfolipídio oxidado contendo resíduos sn-2 oxigenados completos e/ou um fosfolipídio oxidado contendo um resíduo sn-2 de cinco carbonos portando grupos ômega-aldeído ou ômega-carboxila.

37. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma compreende OxPAPC selecionado dentre HOdiA-PC, KOdiA-PC, HOOA-PC e KOOA-PC, 1-palmitoil-2-(5,6-epoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-3-fosfocolina (5,6 PEIPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-ciclo-pentenona)-sn-glicero-3-fosforilcolina (PECPC), 1-palmitoil-2-(epoxi-isoprostano E2)-sn-glicero-4-fosfocolina (PEIPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicero-3-fosfocolina (PGPC); 1-palmitoil-2-(9′oxo-nonanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-araquinodoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1-palmitoil-2-hexadecil-sn-glicero-3-

fosfocolina; 1-palmitoil-2-azelaoil-sn-glicero-3-fosfocolina; e 1-palmitoil-2-acetoil-sn-glicero-3-fosfo-colina; ou o OxPAPC é um fosfolipídio contendo epoxi-isoprostano.

38. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma compreende PGPC.

39. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 38, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma compreende de 0% a 100%, 0,1% a 30%, 1% a 25%, 5% a 20%, ou 7% a 15% de OxPAPC (por exemplo, cerca de 10% OxPAPC), ou qualquer intervalo entre eles.

40. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 39, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma compreende HSPE, colesterol, PEG-DSPE-2000 e OxPAPC em uma razão molar de 2 para 5, 1 para 4, 0,01 para 0,3, 0,05 para 1,5.

41. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 40, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma é peguilado.

42. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 41, **caracterizada** pelo fato de que um ou mais componentes lipossomais compreendem ainda um estabilizador estérico.

43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 42, **caracterizada** pelo fato de que o estabilizador estérico é pelo menos um selecionado do grupo consistindo em polietilenoglicol (PEG); poli-L-lisina (PLL); monossialogangliosídeo (GM1); poli(vinilpirrolidona) (PVP); poli(acrilamida) (PAA); poli(2-metil-2-oxazolina); poli(2-etil-2-oxazolina); fosfatidil poliglicerol; poli[N-(2-hidroxipropil)metacrilamida]; poli-N-vinilpirrolidonas anfifílicas; polímero à base de L-aminoácido; oligoglicerol, copolímero contendo polietilenoglicol e óxido de polipropileno, Poloxâmero 188 e álcool polivinílico.

44. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 43, **caracterizada** pelo fato de que o estabilizador estérico é PEG e o PEG tem um

número de peso molecular médio (Mn) de 200 a 5000 Daltons.

45. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 44, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma é aniônico ou neutro.

46. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 44, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma tem um potencial zeta de -150 a 150 mV, ou de -50 a 50 mV, ou qualquer intervalo entre eles.

47. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 45, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma tem um potencial zeta menor ou igual a zero (por exemplo*,* de -150 a 0, ou de -50 a 0, ou qualquer intervalo entre eles).

48. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 47, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma tem um potencial zeta maior que 0 (por exemplo*,* de 0,2 a 150 mV, ou de 1 a 50 mV, ou qualquer intervalo entre eles).

49. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 45, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma é catiônico.

50. Composição farmacêutica , de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um carreador farmaceuticamente aceitável.

51. Composição farmacêutica , de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50, **caracterizada** pelo fato de que o carreador farmaceuticamente aceitável compreende um agente de tonicidade (por exemplo*,* dextrose, manitol, glicerina, cloreto de potássio ou cloreto de sódio), opcionalmente, em uma concentração superior a 0,1%, ou em uma concentração de 0,3% a 2,5%, ou qualquer intervalo entre elas.

52. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, **caracterizada** pelo fato de que compreende trealose ou dextrose.

53. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizada** pelo fato de que contém de 1% a 50% de trealose.

54. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 51, **caracterizada** pelo fato de que contém dextrose, opcionalmente de 1% a 50% de dextrose.

55. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizada** pelo fato de que contém 5% de dextrose em uma solução tamponada com HEPES.

56. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 55, **caracterizada** pelo fato de que compreende um tampão, tal como Salina Tamponada com HEPES (HBS) ou similar, em uma concentração de 1 a 200 mM e um pH de 2 a 8, ou quaisquer intervalos entre eles.

57. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 56, **caracterizada** pelo fato de que o carreador farmaceuticamente aceitável compreende uma concentração total de sais de acetato metálico multivalente, tais como acetato de magnésio ou acetato de cálcio de 0,1 mM a 2000 mM, ou de 50 mM a 500 mM, ou qualquer intervalo entre eles.

58. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 57, **caracterizada** pelo fato de que tem um pH de 5-8, ou um pH de 6-7, ou qualquer intervalo entre eles.

59. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 58, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma compreende menos de 6 milhões, menos de 500.000, menos de 200.000, menos de 100.000, menos de 50.000, menos de 10.000 ou menos de 5.000 moléculas de carotenoide ionizável.

60. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 59, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma compreende entre 10 e 100.000, 100 e 10.000 ou 500 e 5.000 moléculas do

carotenoide ionizável, ou qualquer intervalo entre elas.

61. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 60, **caracterizada** pelo fato de que o lipossoma compreende ainda uma fração de direcionamento e em que a fração de direcionamento tem uma afinidade específica por um antígeno de superfície em uma célula alvo de interesse.

62. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 61, **caracterizada** pelo fato de que a fração de direcionamento é ligada ao PEG e/ou ao exterior do lipossoma, opcionalmente, em que a fração de direcionamento é ligada ao PEG e/ou ao exterior do lipossoma por uma ligação covalente.

63. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 61 ou 62, **caracterizada** pelo fato de que a fração de direcionamento é um polipeptídeo.

64. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 63, **caracterizada** pelo fato de que a fração de direcionamento é um anticorpo ou um fragmento de ligação a antígeno de um anticorpo;

65. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 64, **caracterizada** pelo fato de que a fração de direcionamento se liga ao antígeno de superfície com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) em um intervalo de 50×10^{-12} a 10×10^{-6} conforme determinado usando a análise por BIACORE®.

66. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 65, **caracterizada** pelo fato de que a fração de direcionamento se liga especificamente a um ou mais receptores de folato selecionados dentre: receptor alfa de folato (FR-α), receptor beta de folato (FR-β) e receptor delta de folato (FR-δ).

67. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 66, **caracterizada** pelo fato de que a fração de

direcionamento compreende um ou mais selecionados dentre: um anticorpo, um anticorpo humanizado, um fragmento de ligação a antígeno de um anticorpo, um anticorpo de cadeia única, um anticorpo de domínio único, um anticorpo biespecífico, um anticorpo sintético, um anticorpo peguilado e um anticorpo multimérico.

68. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 62 a 67, **caracterizada** pelo fato de que cada lipossoma peguilado compreende de 1 a 1000, de 50 a 750 ou de 100 a 500, ou de 30 a 200 frações de direcionamento, ou qualquer intervalo entre elas.

69. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 68, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um ou mais dentre um FABP, um agente imunoestimulador, um agente imunossupressor, um marcador detectável e uma maleimida, em que o FABP, o agente imunoestimulador, o agente imunossupressor, o marcador detectável ou a maleimida está ligada ao referido PEG ou ao exterior do lipossoma.

70. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizada** pelo fato de que compreende pelo menos um agente imunoestimulante selecionado dentre: um agente imunoestimulante proteico; um agente imunoestimulante de ácido nucleico; um agente imunoestimulante químico; um hapteno; e um adjuvante.

71. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 69 ou 70, **caracterizada** pelo fato de que o agente imunoestimulante é pelo menos um selecionado dentre: uma fluoresceína; um isotiocianato de fluoresceína (FITC); um DNP; um beta glucano; um beta-1,3-glucano; um beta-1,6-glucano; uma resolvina (por exemplo, uma resolvina D, tal como Dn-6DPA ou Dn-3DPA, uma Resolvina E, ou uma resolvina de série T); e um agente modulador de receptor tipo Toll (TLR), tal como uma lipoproteína de baixa densidade oxidada (por exemplo, OXPAC, PGPC), ou um lipídio tipo eritoran (por exemplo, E5564).

72. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 69 a 71, **caracterizada** pelo fato de que compreende FABP.

73. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 69 a 72, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um hapteno.

74. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 73, **caracterizada** pelo fato de que o hapteno compreende um ou mais dentre fluoresceína ou Beta 1,6-glucano.

75. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 74, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda pelo menos um crioprotetor selecionado do grupo consistindo em manitol; trealose; sorbitol; e sacarose.

76. Composição direcionada **caracterizada** pelo fato de que compreende a composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 75.

77. Composição lipossomal não direcionada **caracterizada** pelo fato de que compreende a composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 13 a 60 ou 69 a 75.

78. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 77, **caracterizada** pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença ou condição em um sujeito.

79. Uso da composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78, **caracterizado** pelo fato de que se aplica na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença em um sujeito.

80. Método para tratar ou prevenir uma doença em um sujeito em necessidade de tal tratamento ou prevenção, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração da composição farmacêutica confome definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 79, ao sujeito.

81. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a

reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição está associada à endotoxemia.

82. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é sepse.

83. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito é uma vítima de queimaduras.

84. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é uma infecção (por exemplo, uma infecção bacteriana, tal como uma infecção por *P. aeruginosa*, uma infecção por *S. aureus* (por exemplo, MRSA) ou uma condição associada às mesmas, ou uma infecção enterocócica (por exemplo, VRE), uma infecção fúngica (por exemplo, uma infecção tipo candidíase (por exemplo, candidíase invasiva) ou uma condição associada às mesmas, ou uma infecção parasitária ou uma condição associada à mesma, tal como malária (ou uma condição associada, tal como malária cerebral, anemia severa, acidose, insuficiência renal aguda e ARDS), esquistossomose e tripanossomíase humana africana, e condições associadas às mesmas; uma infecção viral ou uma condição associada à mesma, tal como Ebola, Dengue e Marburg (ou uma condição associada, tal como influenza, sarampo e uma febre hemorrágica viral).

85. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é bacteremia.

86. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78,

uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é uma doença ou condição hepática (por exemplo, cirrose, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH); doença hepática alcoólica, lesão hepática aguda e cirrose hepática).

87. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é uma doença ou condição pulmonar (por exemplo, síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS), fibrose pulmonar, hemorragia pulmonar, lesão pulmonar, câncer de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e outros distúrbios respiratórios).

88. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é doença renal (por exemplo, medicação com lipopolissacarídeos ou lesão renal aguda induzida por toxina (AKI) e doença renal em fase terminal).

89. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é um distúrbio autoimune (por exemplo, psoríase, fibrose cística e artrite reumatoide).

90. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é esclerose (por exemplo, esclerose sistêmica).

91. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito é um paciente em estado crítico.

92. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito está em risco de desenvolver sepse.

93. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é uma doença endotoxêmica de baixo grau.

94. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é inflamação (por exemplo, inflamação sistêmica, inflamação de baixo grau, inflamação aguda e doença inflamatória crônica).

95. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é doença inflamatória intestinal (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa).

96. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito é imunocomprometido.

97. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que os sujeitos recebem quimioterapia e/ou são imunossuprimidos (por exemplo, pacientes neutropênicos febris).

98. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é uma

doença metabólica.

99. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é resistência à insulina.

100. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é diabetes ou uma condição associada, tal como gangrena, necrose diabética, neuropatia diabética e doença vascular diabética (por exemplo, doença microvascular, tal como retinopatia e nefropatia e úlceras diabéticas).

101. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é diabetes tipo 2.

102. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é uma doença cardiovascular (por exemplo, doença arterial coronariana, tal como infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, parada cardiorrespiratória, hipertensão, hipertensão arterial pulmonar, aterosclerose, doença arterial obstrutiva, doença de Raynaud, doença vascular periférica, outras vasculopatias, tal como doença de Buerger, artrite de Takayasu e síndrome pós-parada cardiorrespiratória (PCAS), insuficiência venosa crônica, doença cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, úlceras cutâneas crônicas).

103. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é caracterizada por isquemia ou hipóxia (por exemplo, lesão de isquemia-reperfusão, isquemia cerebral transitória, isquemia-reperfusão cerebral,

acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico, traumatismo cranioencefálico, enxaqueca (por exemplo, um distúrbio de enxaqueca crônica ou enxaqueca severa), isquemia gastrointestinal, doença renal, embolia pulmonar, insuficiência respiratória aguda, síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, emergências obstétricas para reduzir a comorbidade perinatal (tal como pré/eclâmpsia e condições que levam à paralisia cerebral), infarto do miocárdio, e isquemia mesentérica aguda ou dos membros inferiores, cirrose cardíaca, doença vascular periférica crônica, insuficiência cardíaca congestiva, estenose aterosclerótica, anemia, trombose, embolia, degeneração macular, uma doença neurodegenerativa (tal como doença de Alzheimer, mal de Parkinson, ou Esclerose Lateral Amiotrófica (ALS)), apneia do sono e cirurgia ou lesão traumática).

104. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou, método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (por exemplo, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico).

105. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é choque (por exemplo, choque cardiogênico, choque hipovolêmico, choque séptico, choque neurogênico e choque anafilático).

106. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição está associada à deficiência de óxido nítrico (por exemplo, doença falciforme, hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), uma anemia hemolítica, uma talassemia, outro distúrbio de hemácias, uma púrpura, tal como púrpura trombocitopênica trombótica (TTP), síndrome hemolítico-urêmica (HUS), trombocitopenia idiopática (ITP), outro distúrbio plaquetário, uma anormalidade

de coagulação, tal como coagulopatia intravascular disseminada (DIC), púrpura fulminante, trombocitopenia induzida por heparina (HIT), hiperleucocitose e síndrome da hiperviscosidade, ou uma condição associada às mesmas.

107. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, uso, de acordo com a reivindicação 79, ou método, de acordo com a reivindicação 80, **caracterizado** pelo fato de que a doença ou condição é endotoxemia, tal como a endotoxemia associada a condições como doença periodontal (por exemplo, periodontite ou inflamação das gengivas), alcoolismo crônico, tabagismo crônico, transplante, enterocolite necrosante neonatal, ou infecção de ouvido neonatal.

108. Método de redução dos níveis sistêmicos de LPS, endotoxina e/ou outro desencadeador de inflamação sistêmica em um sujeito em necessidade, sendo método **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração da composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78, ao sujeito.

109. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 80-108, **caracterizado** pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada em terapia combinada com outro agente terapêutico.

110. Método de preparação de uma composição lipossomal, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 77, sendo o método **caracterizado** pelo fato de que compreende: formar uma mistura compreendendo: componentes lipossomais em solução; homogeneizar a mistura para formar lipossomas na solução; e processar a mistura para formar lipossomas contendo um carotenoide ionizável.

111. Método, de acordo com a reivindicação 110, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de processamento inclui uma ou mais etapas de: hidratação de película fina, extrusão, mistura em série, técnica de injeção de etanol, técnica de congelamento e descongelamento, evaporação de fase reversa, microfluidização dinâmica de alta pressão, mistura microfluídica, emulsão dupla, emulsão dupla liofilizada, impressão 3D, método do contator de

membrana e agitação.

112. Método, de acordo com a reivindicação 110 ou 111, **caracterizado** pelo fato de que referida etapa de processamento inclui uma ou mais etapas de modificação do tamanho dos lipossomas por uma ou mais das etapas de extrusão, microfluidização de alta pressão e/ou sonicação.

113. Método de preparação de uma composição farmacêutica, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) preparar uma solução lipossomal contendo lipossomas em um sal de ácido fraco de um metal multivalente ou cátions orgânicos multivalentes, tais como amina protonada;

(b) adicionar um carotenoide ionizável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, 10 ou 11, à solução lipossomal; e

(c) manter o carotenoide ionizável na solução lipossomal por tempo suficiente para introduzir o carotenoide nos lipossomas.

114. Método, de acordo com a reivindicação 113, **caracterizado** pelo fato de que o ácido fraco é um ácido orgânico (por exemplo*,* um ácido orgânico selecionado dentre ácido acético, ácido glucônico, ácido tartárico, ácido glutâmico, ácido cítrico, ácido fórmico e ácido glicínico).

115. Método, de acordo com a reivindicação 113 ou 114, **caracterizado** pelo fato de que o metal multivalente selecionado é um metal bivalente (por exemplo*,* um metal bivalente selecionado dentre Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} e Fe^{2+}), ou um metal trivalente, tal como Fe^{3+}.

116. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 113 a 115, **caracterizado** pelo fato de que o ácido fraco é ácido acético e o metal multivalente é Ca^{2+} ou Mg^{2+} (*isto é*, o sal de ácido fraco do metal multivalente é acetato de cálcio ou acetato de magnésio, respectivamente).

117. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que é preparada pelo método conforme definido em qualquer uma das reivindicações 109 a 115.

118. Método de preparação de composição farmacêutica

compreendendo um lipossoma que encapsula a trans-crocetina, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(d) preparar uma solução lipossomal compreendendo lipossomas e uma solução contendo um sal de ácido fraco de um metal multivalente;

(e) adicionar trans-crocetina à solução lipossomal; e

(f) manter a trans-crocetina na solução lipossomal por tempo suficiente para introduzir a trans-crocetina nos lipossomas.

119. Método, de acordo com a reivindicação 118, **caracterizado** pelo fato de que o ácido fraco é um ácido orgânico (por exemplo, ácido acético, ácido glucônico, ácido tartárico, ácido glutâmico, ácido cítrico, ácido fórmico e ácido glicínico).

120. Método, de acordo com a reivindicação 118 ou 119, **caracterizado** pelo fato de que o metal multivalente é um metal bivalente (por exemplo, um metal bivalente selecionado dentre Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} e Fe^{2+}), ou um metal trivalente, tal como Fe^{3+}.

121. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 118-120, **caracterizado** pelo fato de que o ácido fraco é ácido acético e o metal multivalente é Ca^{2+} ou Mg^{2+}.

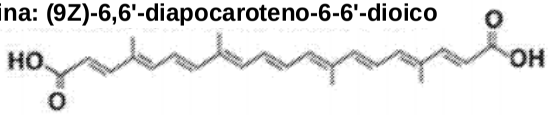
122. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que é preparada pelo método conforme definido em qualquer uma das reivindicações 117 a 120.

FIG. 1A Carotenoides Ionizáveis Exemplares

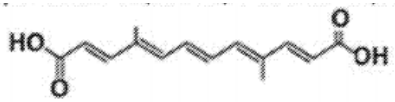
Crocetina: ácido 8,8'-diapocaroteno-8-8'-diolico



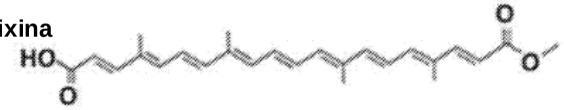
Norbixina: (9Z)-6,6'-diapocaroteno-6-6'-dioico



Micorradicina: ácido 10,10'-diapocaroteno-10,10'-dioico



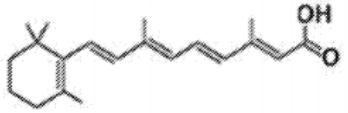
Bixina



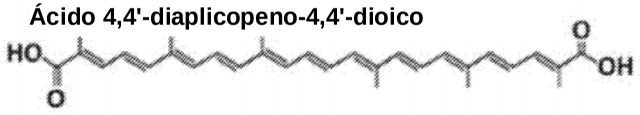
Crocetinsemialdeído: ácido 8'Oxo-8,8'-diapocaroten-8-oico



Crocina 3



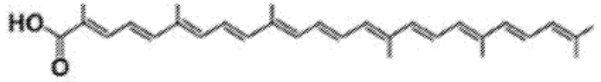
Ácido 4,4'-diaplicopeno-4,4'-dioico



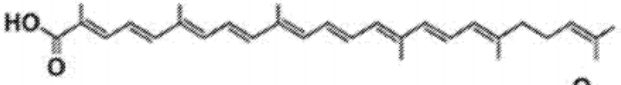
Ácido 4,4'-diapocaroten-4-al-4-dioico



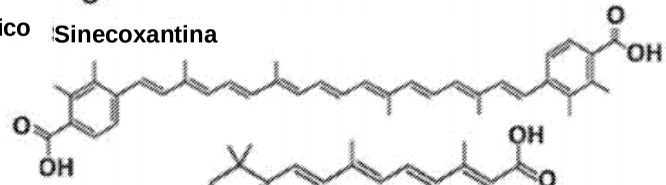
Ácido 4,4'-diapocarotenoico



Ácido 4,4'-diaponeurosporen-4-oico



Sinecoxantina



Retinoato

FIG. 1B

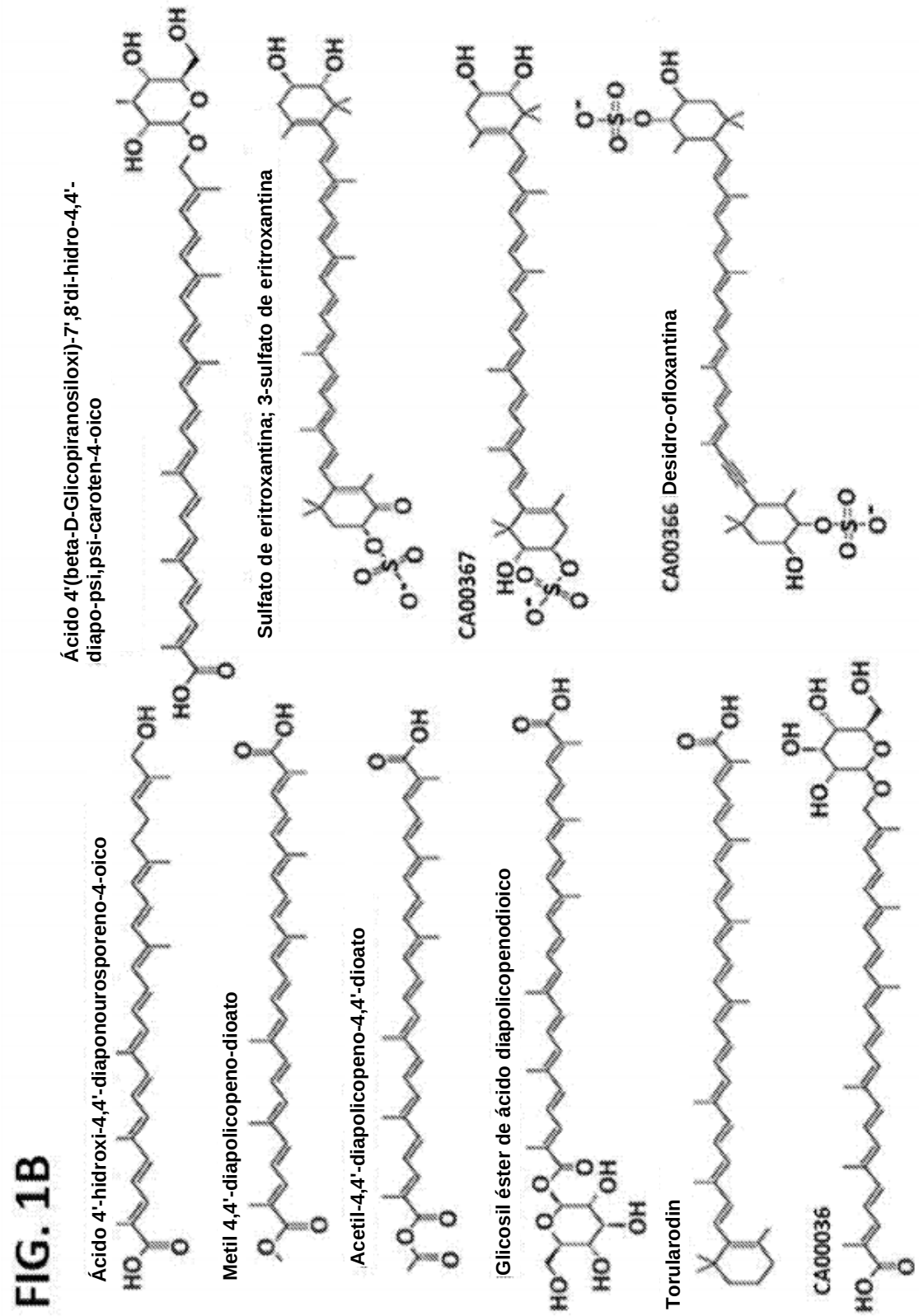
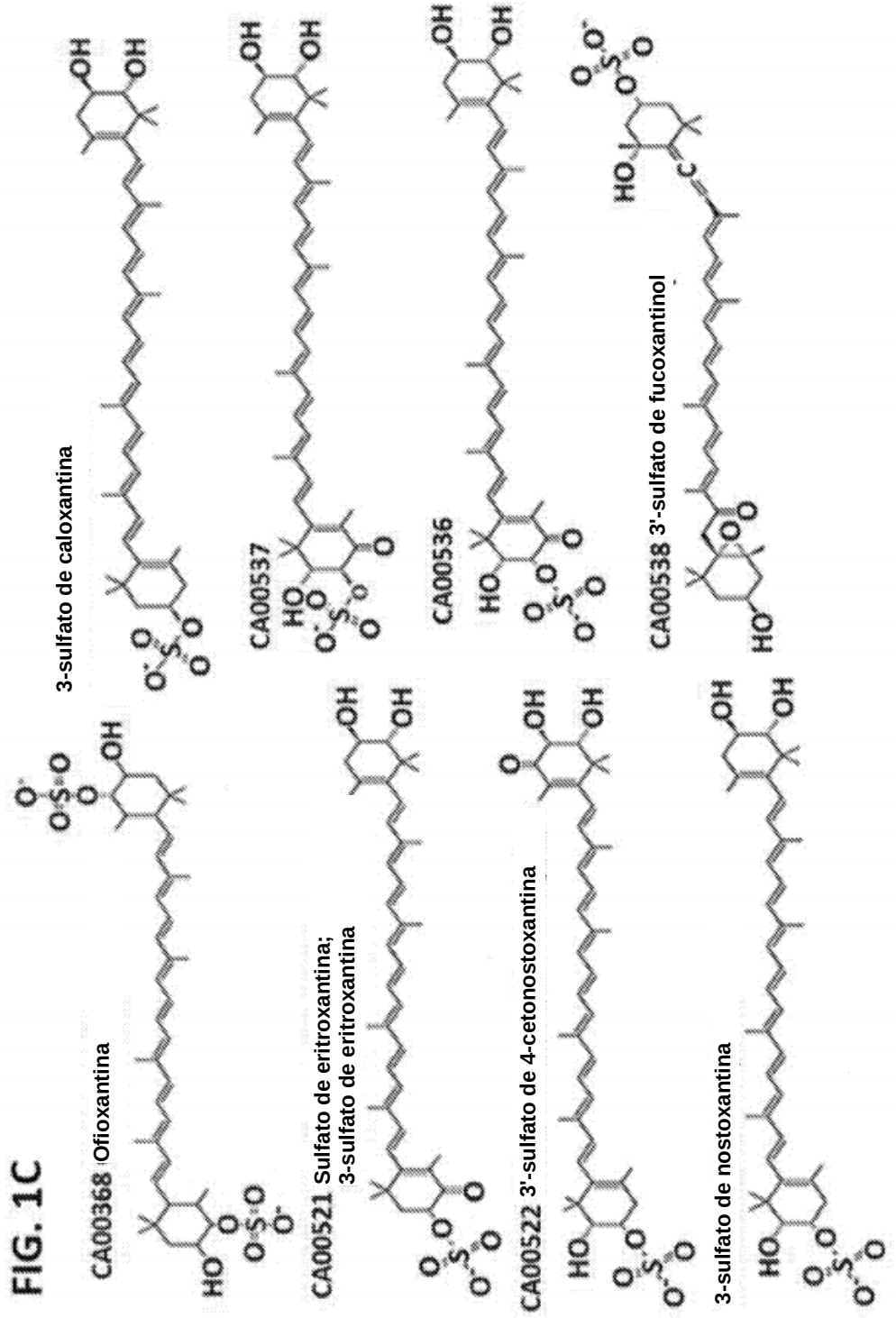

Ácido 4'-hidroxi-4,4'-diaponourosporeno-4-oico
Ácido 4'(beta-D-Glicopiranosiloxi)-7',8'di-hidro-4,4'-diapo-psi,psi-caroten-4-oico
Metil 4,4'-diapolicopeno-dioato
Sulfato de eritroxantina; 3-sulfato de eritroxantina
Acetil-4,4'-diapolicopeno-4,4'-dioato
CA00367
Glicosil éster de ácido diapolicopenodioico
CA00366 Desidro-ofloxantina
Torularodin
CA00036

FIG. 1C


CA00368 Ofioxantina
3-sulfato de caloxantina
CA00537
CA00521 Sulfato de eritroxantina;
3-sulfato de eritroxantina
CA00536
CA00522 3'-sulfato de 4-cetonostoxantina
CA00538 3'-sulfato de fucoxantinol
3-sulfato de nostoxantina

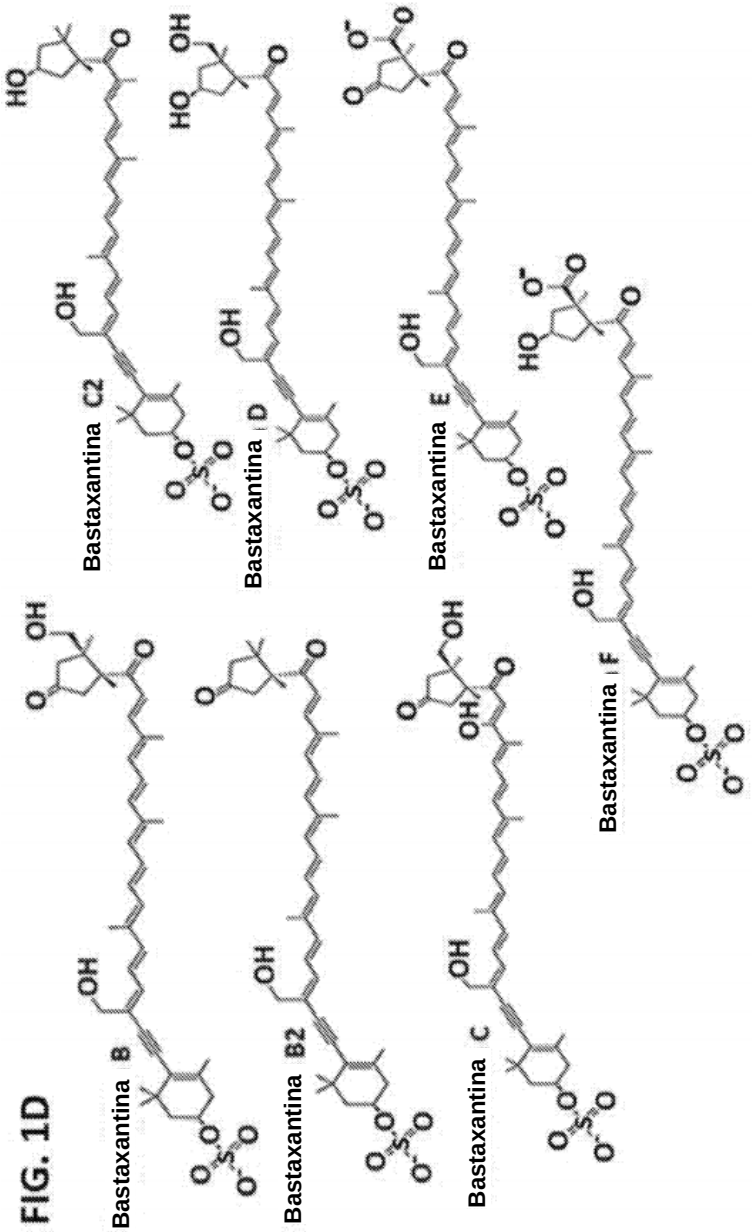

Bastaxantina C2
Bastaxantina D
Bastaxantina E
Bastaxantina F
Bastaxantina B
Bastaxantina B2
Bastaxantina C

FIG. 1D

FIG. 2 Estabilidade de Lipossoma CTC

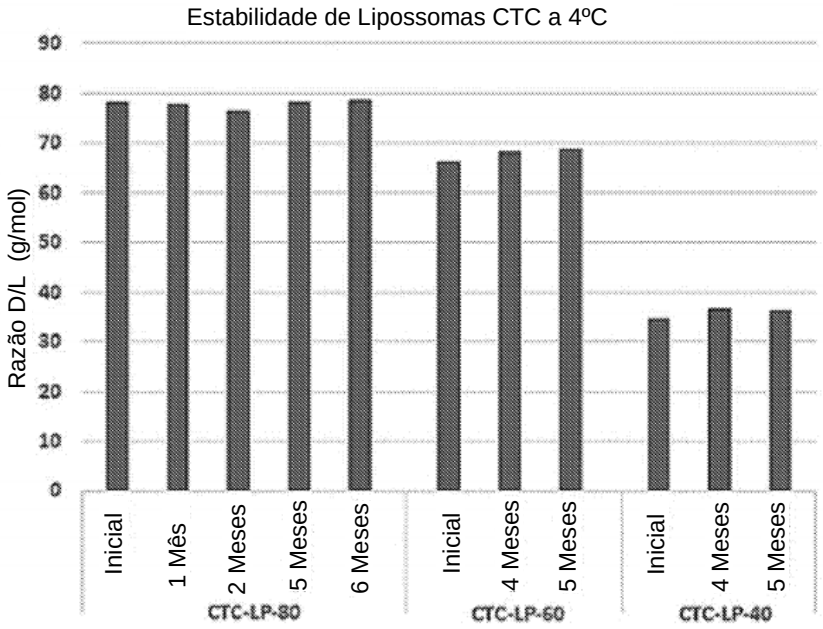


FIG. 3 Reprodutibilidade de Lote CTC Lipossomal

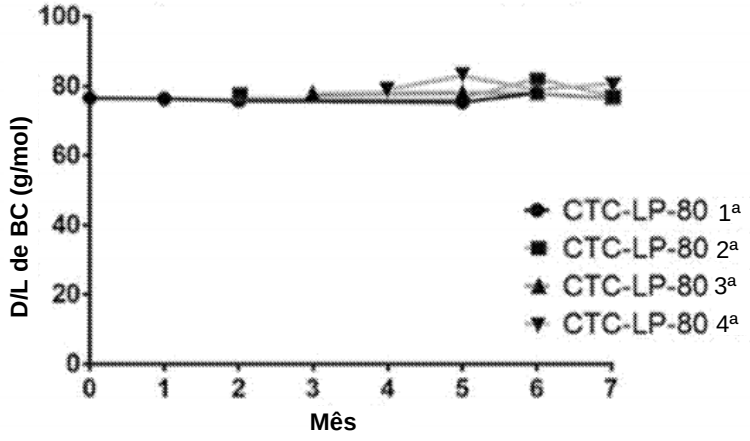


FIG. 4 **Estabilidade de Lipossoma MTC**

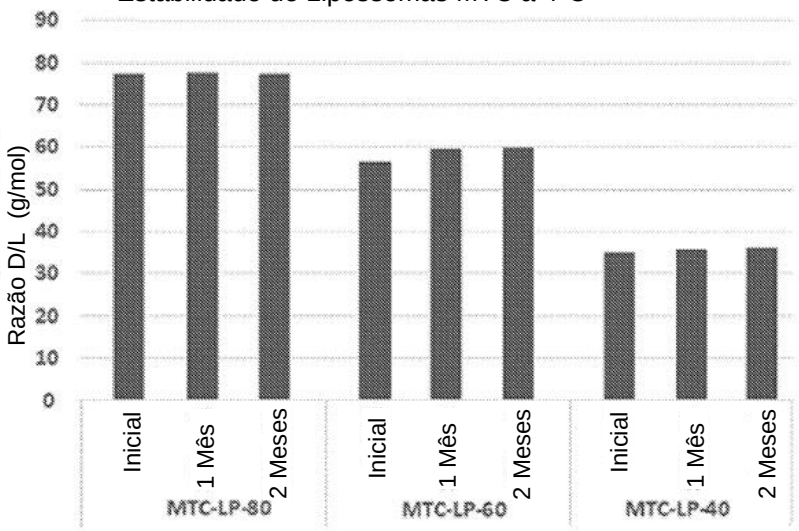


FIG. 5 **Estudo de Sobrevivência 1 (Número do Estudo:TP-936)**

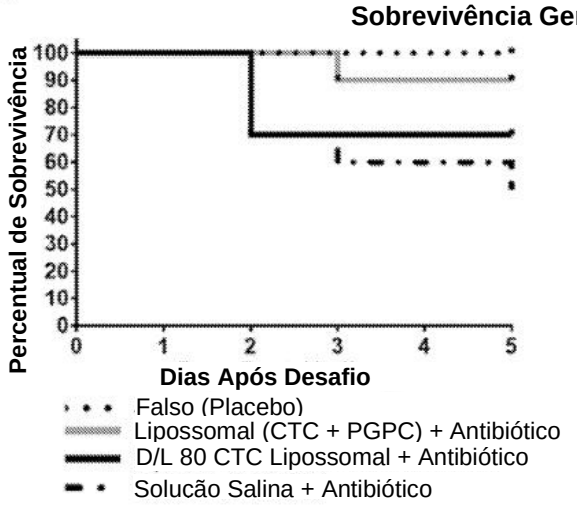


FIG. 6

Estudo de Sobrevivência 2 (Número do Estudo:TP-967)

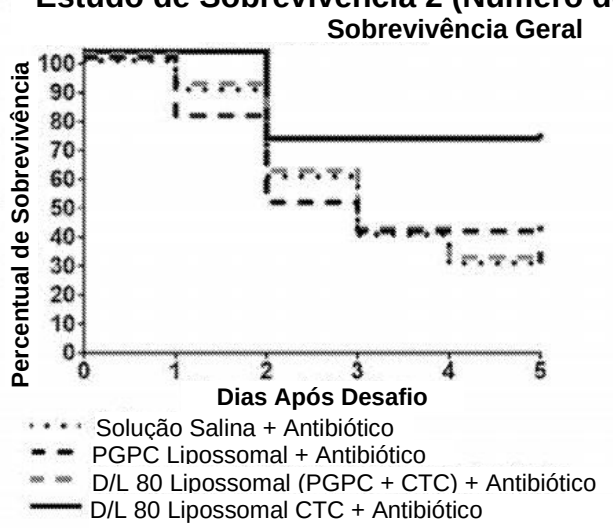
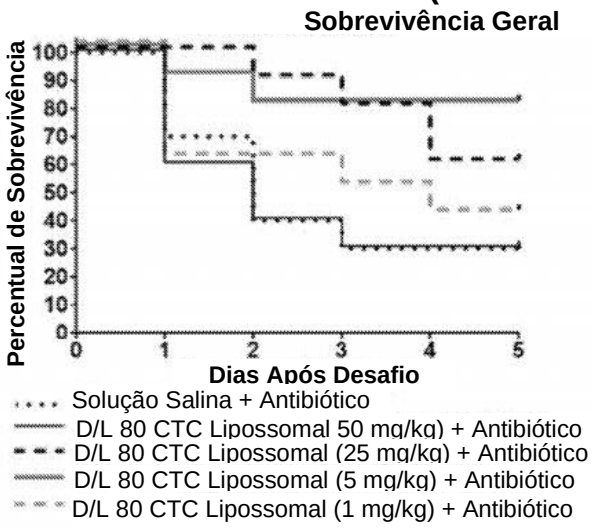


FIG. 7

Estudo de Sobrevivência 3 (Número do Estudo:TP-986)



RESUMO

"COMPOSIÇÕES DE CAROTENOIDES E SEUS USOS"

São fornecidas neste documento composições farmacêuticas que compreendem carotenoides, incluindo lipossomas que encapsulam carotenoides, incluindo carotenoides ionizáveis, tais como a trans-crocetina. As composições fornecidas possuem usos no tratamento de doenças, distúrbios e condições associadas a, sem limitação, infecção, endotoxemia, inflamação, sepse, isquemia, hipóxia, choque, acidente vascular cerebral, lesão pulmonar, cicatrização de feridas, lesão traumática, lesão de reperfusão, doença cardiovascular, doença renal, doença hepática, doença inflamatória, doença metabólica, distúrbios pulmonares, distúrbios relacionados ao sangue e doenças hiperproliferativas, tais como câncer. Métodos de produção, administração e uso das composições farmacêuticas também são fornecidos.