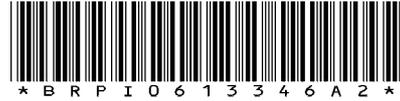


República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0613346-0 A2**



* B R P I O 6 1 3 3 4 6 A 2 *

(22) Data de Depósito: 16/06/2006
(43) Data da Publicação: 04/01/2011
(RPI 2087)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 47/10
A61K 31/683
A61P 17/00
A61K 8/34
A61K 47/08
A61P 17/16
A61K 8/55
A61K 47/24

(54) Título: **VEÍCULO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS, USO DE UM OU MAIS ÁLCOOIS C1-C4, POLIÓIS E POLÍMEROS DOS MESMOS, ÁGUA E UM OU MAIS DERIVADOS DE DI- E/OU MONO-FOSFATO DO AGENTE DE TRANSFERÊNCIA DE ELÉTRONS OU COMPLEXOS DOS MESMOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO VEÍCULO, FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO, MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS**

(57) Resumo: VEÍCULO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS, USO DE UM OU MAIS ÁLCOOIS C₁-C₄, POLIÓIS E POLÍMEROS DOS MESMOS, ÁGUA E UM OU MAIS DERIVADOS DE DI- E/OU MONO-FOSFATO DO AGENTE DE TRANSFERÊNCIA DE ELÉTRONS OU COMPLEXOS DOS MESMOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO VEÍCULO, FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO, MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS. A invenção refere-se a um veículo para a administração biológica de compostos ativos que compreendem um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di e/ou mono- (agente de transferência de elétrons)fosfato ou complexos dos mesmos. O veículo pode ser usado na administração biológica de compostos ativos, particularmente farmacêuticos, incluindo agentes cosméticos.

(30) Prioridade Unionista: 17/06/2005 AU 2005903198, 30/08/2005 AU 2005904737, 19/05/2006 AU 2006902726, 19/05/2006 AU 2006902726, 19/05/2006 AU 2006902726

(73) Titular(es): VITAL HEALTH SCIENCES PTY LTD

(72) Inventor(es): ESRA OGRU, PAUL GAVIN, ROBERT GIANELLO

(74) Procurador(es): DAVID DO NASCIMENTO
ADVOGADOS ASSOCIADOS S/C.

(86) Pedido Internacional: PCT AU06000839 de 16/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/133506 de 21/12/2006

VEÍCULO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS, USO DE UM OU MAIS ÁLCOOIS C₁-C₄, POLIÓIS E POLÍMEROS DOS MESMOS, ÁGUA E UM OU MAIS DERIVADOS DE DI- E/OU MONO-FOSFATO DO AGENTE DE TRANSFERÊNCIA DE ELÉTRONS OU COMPLEXOS DOS MESMOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO VEÍCULO, FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO, MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS

Campo da Invenção

A invenção refere-se a um veículo para a utilização na administração de compostos biologicamente ativos e formulações que contêm compostos biologicamente ativos e o veículo. O veículo ajuda no incremento da eficácia, do transporte e da aplicação dos compostos biologicamente ativos, em particular de produtos farmacêuticos que incluem agentes cosméticos.

Antecedentes da Invenção

No presente relatório descritivo, onde um documento, estatuto ou artigo de conhecimento é mencionado ou discutido, essa referência ou discussão não é uma admissão de que o documento, o estatuto ou o artigo de conhecimento ou qualquer combinação dos mesmos estejam, na data de prioridade, publicamente disponível, conhecidos pelo público, parte do conhecimento geral comum; ou conhecidos como sendo relevantes para uma tentativa de solucionar qualquer problema com o qual o presente relatório descritivo esteja relacionado.

O objetivo principal na aplicação farmacêutica é a obtenção de um efeito biológico apropriado em um sítio de ação desejado. A escolha da formulação pode ser essencial para a eficácia de um produto farmacêutico, uma vez que a bioatividade de um produto farmacêutico não será tão favorável se ele não tiver as propriedades físico-químicas corretas para permitir a liberação da formulação no sítio de

ação alvo.

A aplicação enteral envolve a administração do produto farmacêutico através do trato gastrointestinal onde o produto farmacêutico é absorvido e distribuído através da corrente sangüínea ao sítio de ação alvo. Por exemplo, os produtos farmacêuticos aplicados oralmente são absorvidos através do intestino.

O ambiente químico do trato gastrointestinal também é importante para a aplicação farmacêutica externa. O produto farmacêutico deve estar em uma forma que seja estável ao pH diferente das várias partes do trato gastrointestinal. Se o produto farmacêutico forma um complexo não-absorvível ou é degradado química ou enzimaticamente, então isto irá diminuir a absorção. O produto farmacêutico também deve estar em solução nos líquidos do trato gastrointestinal para ser absorvido. A sedimentação do produto farmacêutico envolve as partículas sólidas que formam produtos farmacêuticos, e desse modo saem da solução. A adsorção em partículas sólidas lúminais envolve a adsorção dos sólidos pelo produto farmacêutico; isto é, ao remover o produto farmacêutico da solução. A sedimentação e a adsorção diminuem a absorção do produto farmacêutico. Em muitos casos, a degradação e a complexação podem ser evitadas ou pelo menos minimizadas, por abordagens químicas ou de formulação de modo que não apresentem uma limitação à absorção farmacêutica.

Além disso, se um produto farmacêutico é absorvido através da parede intestinal ou estomacal, então ele deve passar através do fígado. O fígado destina-se a eliminar compostos estranhos do corpo. Em consequência disto, uma proporção significativa do produto farmacêutico (por exemplo, 40-50%) pode ser metabolizada e excretada antes de alcançar a corrente sangüínea. É possível reduzir o efeito do fígado na administração enteral ao ter o produto farmacêutico absorvido

através da mucosa da boca (bucal/sublingual) ou mucosa do reto (supositórios); no entanto, estas vias nem sempre são apropriadas.

5 As tentativas de incrementar a biodisponibilidade dos produtos farmacêuticos administrados enteralmente envolvem a formação de pró-medicamentos, por exemplo, sulfato de morfina, ou a utilização de excipientes que incrementam a absorção.

10 A aplicação tópica envolve a administração do produto farmacêutico a uma membrana do corpo onde o produto farmacêutico é absorvido e distribuído. Por exemplo, os produtos farmacêuticos aplicados transdermalmente são absorvidos através da pele.

15 A pele é o maior órgão do corpo, a qual funciona para proteger os órgãos internos contra perigos externos químicos, físicos e patológicos. A pele normal é dividida em três camadas: a epiderme, a derme e o tecido subcutâneo. A camada cornificada externa da epiderme, o estrato córneo, tem propriedades de resistência, flexibilidade, impedância
20 elétrica e secagem elevadas que retardam a penetração e a proliferação de microorganismos. O estrato córneo também é a barreira principal contra a absorção farmacêutica transdermal. Há uma camada de sebo que protege a pele, a qual é considerada como sendo uma barreira a todas as formulações
25 farmacêuticas à base de água.

Quando se desloca através da pele, uma molécula farmacêutica difusa tem três vias potenciais de entrada às camadas mais profundas da pele: a via intercelular, a via transcelular e a via transapendiceal. Embora a difusão de
30 derivação dos eletrólitos e moléculas grandes através dos apêndices possa ser significativa, a área relativamente pequena disponível para o transporte (0,1% da superfície da pele) significa que esta via tem uma contribuição

insignificante ao fluxo farmacêutico de estado constante. Acredita-se geralmente que a via principal para a permeação da maioria das moléculas seja a via intercelular, e desse modo, muitas técnicas de intensificação são focalizadas no rompimento da construção de "tijolo e argamassa" resistente dos estratos córneos. Teorias atuais a respeito da via de transporte apontam para dois mecanismos possíveis: (i) transporte transcelular passivo e (ii) transporte epidermal intracelular.

10 Os produtos farmacêuticos são aplicados topicamente à pele em uma série de maneiras incluindo pomadas, compressas, soluções, depósitos subcutâneos, cataplasmas, emplastos e dispositivos de aplicação transdermal.

O interesse na aplicação farmacêutica transdermal 15 pode aumentar, mas algumas limitações fundamentais restringem uma aplicação mais ampla da tecnologia. A limitação principal ao uso da aplicação transdermal é a taxa de transporte do produto farmacêutico através da pele.

Nem todo produto farmacêutico pode ser administrado 20 transdermalmente a uma taxa suficientemente alta para atingir os níveis do sangue que são terapeuticamente benéficos para a medicação sistêmica. Os produtos farmacêuticos com pesos moleculares e tamanhos similares, por exemplo, podem ser absorvidos através da pele a taxas diferentes. A fentanila 25 permeia a pele a $2 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ em comparação à efedrina a $200 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$. O tamanho grande de um sistema de aplicação transdermal requerido para a fentanila não deve ser, portanto, prático nem econômico, apesar das vantagens da via de administração.

30 Intensificadores da pele e várias técnicas de formulação foram desenvolvidos para incrementar a absorção do produto farmacêutico através da pele. Os intensificadores da pele podem incluir compostos tais como o ácido cáprico, ácido

oléico, azona, sulfóxido de decil metila e hidróxi cinamatos que funcionam tipicamente para modificar a estrutura, especialmente do estrato córneo, ao dissolver a matriz do lipídeo para incrementar a permeabilidade dos produtos farmacêuticos. A absorção dermal da progesterona aumenta, por exemplo, em 143%, quando o estrato córneo é deslipidizado. A intensificação aumenta para 843% quando o estrato córneo é totalmente eliminado. Com tal modificação agressiva, problemas geralmente relatados com a utilização repetida de tais sistemas são desse modo evidentes, incluindo a dermatite de contato, vermelhidão da pele, prurido e queimaduras, os quais requerem a movimentação do emplastro ou a aplicação do produto farmacêutico ao redor do corpo, para impedir a irritação local. Acredita-se que a vermelhidão desaparece dentro de horas após a remoção do emplastro. Mas surgiu uma preocupação com respeito ao risco e à segurança do uso a longo prazo deste tipo de sistema de aplicação transdermal, principalmente porque uma permeabilidade farmacêutica aumentada é obtida às custas de danos a uma camada protetora fundamentalmente importante da pele.

Há a necessidade de formulações que incrementem ainda mais a biodisponibilidade dos compostos biologicamente ativos.

Descrição Resumida da Invenção

Foi verificado que a eficácia, o transporte e a aplicação de compostos biologicamente ativos podem ser aumentados se eles forem administrados em um veículo que compreende um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos.

De acordo com um primeiro aspecto da invenção, é apresentado um veículo para a administração dos compostos

biologicamente ativos que compreendem um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos.

5 A presente invenção também apresenta a utilização de um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos na manufatura de um veículo para a administração dos
10 compostos biologicamente ativos.

Também é apresentado um processo para a preparação do veículo definido acima, o qual compreende as etapas de:

(a) combinação de um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou
15 complexos dos mesmos com um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis ou polímeros dos mesmos; e

(b) adição de água à combinação da etapa (a).

Deve ficar compreendido que o veículo pode ser preparado a partir da reação ou do produto da reação do
20 álcool, da água e dos derivados de fosfato do agente de transferência de elétrons ou dos complexos dos mesmos. Sob estas circunstâncias, o álcool, a água e os derivados de fosfato do agente de transferência de elétrons ou os complexos dos mesmos podem interagir e estar presentes em
25 formas modificadas.

De preferência, o álcool C₁-C₄ é o etanol.

O veículo contém de preferência um ou mais derivados de di-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou uma combinação de um ou mais derivados de di-
30 fosfato do (agente de transferência de elétrons) e um ou mais derivados de mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons).

Deve ficar compreendido que o termo "derivado de

di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons)" refere-se aos ésteres de fosfato de agentes de transferência de elétrons em que o fosfato pode ser ortofosfato ou piro-fosfato di- ou mono-substituído pelos agentes
5 de transferência de elétrons.

Em uma realização, o derivado de di-fosfato do (agente de transferência de elétrons) é selecionado do grupo que consiste em derivados de fosfato de di-tocoferila, derivados de di-fosfato de di-tocoferila, derivados de
10 fosfato de di-tocotrienol, e as misturas dos mesmos. De preferência, o derivado de di-fosfato do (agente de transferência de elétrons) é o fosfato de di-tocoferila.

O derivado de mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) é selecionado de preferência do
15 grupo que consiste em derivados de fosfato de mono-tocoferila, derivados de di-fosfato de mono-tocoferila, fosfato de mono-tocotrienila, e as misturas dos mesmos.

Em uma realização preferida, a formulação é preparada utilizando pelo menos um dentre o fosfato de di-tocoferila, o di-fosfato de di-tocoferila e o fosfato de di-tocotrienol.
20

Em uma outra realização preferida, a formulação é preparada utilizando uma combinação de pelo menos um dentre o fosfato de mono-tocoferila, o di-fosfato de mono-tocoferila e
25 o fosfato de mono-tocotrienila com pelo menos um dentre o fosfato de di-tocoferila, o difosfato de di-tocoferila e o fosfato de di-tocotrienila.

Quando a formulação contém uma combinação de fosfato de mono-tocoferila e fosfato de di-tocoferila, esses
30 compostos podem estar presentes em uma ou mais de suas formas alfa, beta, gama e delta, de preferência nas formas alfa e gama.

A razão entre o fosfato de mono-tocoferila e o

fosfato de di-tocoferila é de preferência de 4:1 a 1:4, com mais preferência de 2:1.

A presente invenção apresenta adicionalmente uma formulação que compreende um composto biologicamente ativo e um veículo que compreende um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos.

A presente invenção apresenta adicionalmente um método para a preparação da formulação definida acima, o qual compreende a etapa de combinação de um composto biologicamente ativo com um veículo que compreende um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos.

A presente invenção apresenta adicionalmente um método para a administração dos compostos biologicamente ativos, o qual compreende a etapa de combinação do composto biologicamente ativo com um veículo que compreende um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos.

O veículo pode estar na forma de vesículas. O composto biologicamente ativo pode ser pelo menos parcialmente encapsulado pelas vesículas. Embora sem desejar ficar limitado pela teoria, acredita-se que a formação de vesículas com maleabilidade controlada permita a formulação de trajetos intercelulares transversais e aplique o composto biologicamente ativo intracelularmente às células alvo ou na circulação sistêmica. Os derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ajudam a combater qualquer inflamação causada pela administração da formulação.

Descrição Detalhada da Invenção

O veículo da presente invenção contém um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos. De preferência, a quantidade de água presente fica compreendida na faixa de 50 a 99%, com mais preferência 60 a 95%, e com a máxima preferência de 70 a 90%.

O veículo é então combinado com um composto biologicamente ativo para formar uma formulação.

10 Álcool

O termo "álcool C₁-C₄" refere-se aos álcoois que têm um a quatro átomos de carbono, tais como os alcanóis C₁-C₄, por exemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol ou butanol. Os polióis e os polímeros dos álcoois C₁-C₄ incluem glicóis tais como o propileno glicol ou o polietileno glicol, por exemplo, PEG 400. As combinações de álcoois também podem ser utilizadas. O etanol é o preferido.

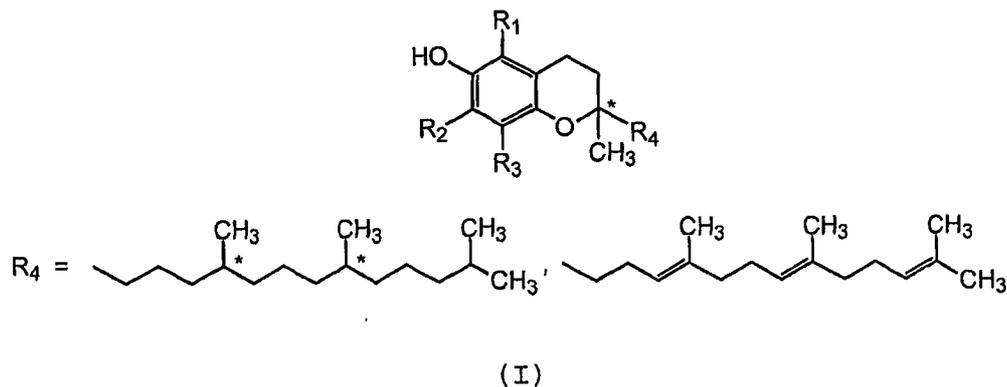
A quantidade de álcool C₁-C₄ presente fica de preferência compreendida na faixa de 0,5 a 50%, com mais preferência de 5 a 40%, e com a máxima preferência de 10 a 30%.

Derivado de fosfato do agente de transferência de elétrons

O termo "agente de transferência de elétrons" refere-se a um agente que pode ser fosforilado e que pode aceitar (na forma não-fosforilada) um elétron para gerar um radical molecular relativamente estável ou aceitar dois elétrons para permitir que o agente participe de um sistema redox reversível. Os exemplos de agentes de transferência de elétrons que podem ser fosforilados incluem hidróxi cromanos tais como alfa, beta, gama e delta tocóis em formas enantioméricas e racêmicas; quinóis que são as formas reduzidas do agente de transferência de elétrons K1 e ubiquinona; hidróxi carotenóides, tal como o retinol;

calciferol e ácido ascórbico. De preferência, o agente de transferência de elétrons é selecionado do grupo que consiste em tocóis, retinol, sendo os quinóis a forma reduzida do agente de transferência de elétrons K1, e as misturas dos
5 mesmos.

Com mais preferência, o agente de transferência de elétrons é um tocol tal como o tocoferol ou o tocotrienol. Os tocóis incluem todos os isômeros dos derivados de 6:hidróxi 2:metil cromano que têm a fórmula (I) abaixo incluindo α -
10 5:7:8 tri-metila; β -5:8 di-metila; γ -7:8 di-metila; e derivados de metila δ 8.



em que

R_1 , R_2 e R_3 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C_1 - C_4 , de
15 preferência metila.

Nos tocoferóis, R_4 é 4:8:12 tri-metil tridecano e as posições 2, 4 e 8 (vide *) podem ser estereoisômeros com atividade de R ou de S ou racêmica. Nos tocotrienóis, R_4 é 4:8:12 tri-metil trideca-3:7:11 trieno e a posição 2 pode ser
20 estereoisômeros com atividade de R ou de S ou racêmica. Com a máxima preferência, o agente de transferência de elétrons é um α -tocoferol ou tocotrienol.

O termo "derivado de fosfato" refere-se às formas

ácidas dos agentes de transferência de elétrons fosforilados, sais dos fosfatos incluindo sais de metal tais como sais de metais alcalinos ou sais de metais alcalino-terrosos, por exemplo, sais de sódio, magnésio, potássio e cálcio, e
5 qualquer outro derivado em que o próton de fosfato é substituído por outros substituintes tais como os grupos alquila C_1-C_4 ou grupos fosfatidila.

Em algumas situações, pode ser necessário utilizar um derivado de fosfato tal como um fosfatídio. Os derivados
10 de fosfatidila são derivados de amino alquila de fosfatos orgânicos. Estes derivados podem ser preparados a partir de aminas que têm uma estrutura de $R_5R_6N(CH_2)_nOH$ em que n é um número inteiro positivo de 1 a 6 e R_5 e R_6 são selecionados independentemente de H e alquila C_{1-4} . Os derivados de
15 fosfatidila são preparados ao deslocar o próton de hidroxila do agente de transferência de elétrons com uma entidade fosfato que reage então com uma amina, tal como a etanolamina ou a N,N'-dimetiletanolamina. Um método de preparação dos derivados de fosfatidila envolve um solvente básico tal como
20 a piridina ou a trietilamina com oxicloreto fosforoso para preparar um intermediário, o qual reage então com o grupo hidróxi da amina para produzir o derivado de fosfatidila correspondente, tal como o fosfato de diidrogênio de P-colila P-tocoferila.

25 O termo "alquila C_{1-4} " refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclicos que têm um a quatro átomos de carbono. Os exemplos incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, ter-butila, ciclopropila e
30 ciclobutila.

Os derivados de fosfato do agente de transferência de elétrons particularmente preferidos são derivados de fosfato de di-tocoferila, derivados de di-fosfato de di-

tocoferila, derivados de fosfato de di-tocotrienol, derivados de fosfato de mono-tocoferila, derivados de di-fosfato de mono-tocoferila e derivados de fosfato de mono-tocotrienila, e com a máxima preferência uma combinação de derivados de fosfato de mono-tocoferila e de derivados de fosfato de di-tocoferila.

Foi verificado que a estabilidade do veículo aumenta à medida que a concentração do agente de transferência de mono-elétron tal como o fosfato de mono- α -tocoferila aumenta. Quando uma combinação de fosfato de mono- α -tocoferila e fosfato de di-tocoferila estiver presente, ela estará de preferência a uma razão de 4:1 a 1:4, e com mais preferência a uma razão de 2:1.

A quantidade de derivado de fosfato do agente de transferência de elétrons presente fica de preferência compreendida na faixa de até 11%, com mais preferência de 1 a 11%, e com a máxima preferência de 1 a 3%.

Complexo do derivado de fosfato do agente de transferência de elétrons

Os complexos de derivados de fosfato do agente de transferência de elétrons também podem ser utilizados quando as propriedades adicionais tais como a estabilidade ou a aplicabilidade incrementada são desejáveis. O complexo é um produto da reação de um ou mais derivados de fosfato do agente de transferência de elétrons e de um ou mais agentes complexantes selecionados do grupo que consiste em tensoativos anfotéricos, tensoativos catiônicos, aminoácidos que têm grupos funcionais nitrogênio e proteínas ricas nestes aminoácidos tais como aquelas descritas na Publicação de Patente Internacional N°. WO 02/40034, aqui incorporada a título de referência.

Os agentes de complexação preferidos são selecionados do grupo que consiste em aminoácidos tais como a

arginina e a lisina e aminas terciárias substituídas tais como aquelas da fórmula (II):



(II)

5 em que

R_7 é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{6-22} opcionalmente interrompida por carbonila; e

R_8 e R_9 são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, CH_2COOX , $CH_2CHOHCH_2SO_3X$, $CH_2CHOHCH_2OPO_3X$,
10 CH_2CH_2COOX , CH_2COOX , $CH_2CH_2CHOHCH_2SO_3X$ ou $CH_2CH_2CHOHCH_2OPO_3X$ em que X é H, Na, K ou alcanolamina,

contanto que R_8 e R_9 não sejam H e quando R_7 for RCO, então R^8 será NCH_3 e R^9 será $(CH_2CH_2)N(C_2H_4OH)-H_2CHOPO_3$ ou R^8 e R^9 formarão juntos $N(CH_2)_2N(C_2H_4OH)CH_2COO$.

15 Os agentes de complexação preferidos incluem a arginina, a lisina ou o ácido lauril imino dipropiônico onde a complexação ocorre entre o centro alcalino do nitrogênio e o éster do ácido fosfórico para formar um complexo estável.

O termo "alquila C_{6-22} " refere-se a grupos
20 hidrocarboneto de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclicos que têm 6 a 22 átomos de carbono, e os exemplos dos mesmos incluem hexila, cicloexila, decila, dodecila, tridecila, tetradecila, pentadecila, hexadecila, heptadecila e octadecila.

25 *Composto biologicamente ativo*

O termo "composto biologicamente ativo" refere-se aos compostos que têm um efeito biológico nos seres humanos ou nos animais para aplicações médicas, veterinárias ou cosméticas. Os compostos biologicamente ativos incluem
30 produtos farmacêuticos ou derivados dos mesmos, em particular os derivados de fosfato dos mesmos. Os produtos farmacêuticos incluem vitaminas, fitoquímicos, agentes cosméticos, nutracêuticos, peptídeos, polipeptídeos, proteínas ou ácidos

nucléicos. Deve ser apreciado que alguns dos compostos biologicamente ativos podem ser classificados em mais de uma destas classes.

Os exemplos de produtos farmacêuticos incluem, mas sem ficar a eles limitados, analgésicos narcóticos tais como a morfina, a oxicodona e o levorfanol; agonistas opióides moderados, tais como a codeína e o propoxifeno; agonistas opióides misturados, tais como a buprenorfina e a pentazocina; antagonistas opióides, tais como a naloxona e a naltrexona; analgésicos não-opióides, tais como o acetaminofeno e a fenacetina; corticosteróides, tais como a cortisona; anestésicos inaláveis, tais como o halotano, enflurano; anestésicos intravenosos, tais como barbituratos, benzodiazepinas, opióides, neurolépticos (por exemplo, droperidol com fentanila), cetamina e propofol; anestésicos locais, tais como a procaína e a lignocaína; antieméticos tais, como a escopolamina; produtos farmacêuticos simpatomiméticos, tais como a adrenalina e a dopamina; agonistas adrenérgicos, tais como os agonistas de ação direta (por exemplo, dobutamina e epinefrina), os agonistas de ação indireta (por exemplo, anfetamina e tiramina) e os agonistas de ação direta e indireta (misturada) (por exemplo, efedrina e metaraminol), antagonistas adrenérgicos, tais como alfa-bloqueadores (por exemplo, prazosina e fentolamina), beta-bloqueadores (por exemplo, atenolol, timolol e pindolol) e drogas que afetam a absorção ou liberação de neurotransmissores (por exemplo, cocaína, reserpina e guanetidina); produtos farmacêuticos anticolinérgicos, tais como agentes antimuscarínicos (por exemplo, atropina e fosfato de atropina), bloqueadores gangliônicos (por exemplo, nicotina e mecamilamina), bloqueadores neuromusculares (por exemplo, atracúrio e tubocurarina); agonistas colinérgicos diretos, tais como a pilocarpina; agonistas colinérgicos

indiretos (reversíveis e irreversíveis), tais como a neostigmina e o ecotiofato; produtos farmacêuticos antiparkinsonianos, tais como a amantadina, levodopa, tolcapona, ropinirol, selegilina e bromocriptina; hormônios e 5 fragmentos dos mesmos, tais como hormônios sexuais, hormônio paratiróide humano (PTH), hormônio do crescimento e insulina; produtos farmacêuticos antidiabéticos, tais como a insulina, peptídeos similares a glucagônio e agentes hipoglicêmicos, tais como sulfoniluréias, biguanidas, inibidores de α -glucosidase e tiazolidinedionas; agentes antianginais, tais 10 como nitratos orgânicos (por exemplo, isosorbeto e nitroglicerina), ranolazina, b-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio (por exemplo, diltiazem, nifedipina e verapamil); agentes antiansiedade e hipnóticos, tais como 15 benzodiazepinas (por exemplo, alprazolam e diazepam), buspirona, hidroxizina, zolpidem, barbituratos (por exemplo, fenobarbital) e sedativos não-barbituratos (por exemplo, anti-histamínicos e hidrato de cloral); estimulantes psicomotores, tais como a anfetamina, cafeína, cocaína, 20 teofilina e nicotina; antidepressivos, tais como os antidepressivos tricíclicos/policíclicos (por exemplo, amitriptilina), inibidores seletivos da re-absorção de serotonina (por exemplo, fluoxetina), inibidores da oxidase de monoamina (por exemplo, fenelzina); agentes neurolépticos, 25 tais como os antipsicóticos típicos (por exemplo, fenotiazinas e butirofenonas, tais como a clorpromazina e o haloperidol) e os antipsicóticos atípicos (por exemplo, benzisoxazóis, dibenzodiazepinas e tienobenzodiazepinas, tais como a risperidona, clozapina e olanzapina); antiepiléticos, 30 tais como a carbamazepina, benzodiazepinas, gapapentina, tiagabina, topiramato, vigabatrina, lamotrigina, etosuximida, ácido valpróico, barbituratos e fenitoína; produtos farmacêuticos para insuficiência cardíaca congestiva, tais

como vasodilatadores, diuréticos e agentes inotrópicos (por exemplo, glicosídeos cardíacos, agonistas beta-adrenérgicos e inibidores de fosfodiesterase); vasodilatadores, tais como inibidores de ACE (por exemplo, enalapril), hidralazina, 5 isosorbeto e minoxidil; diuréticos, tais como os diuréticos de tiazida (por exemplo, hidroclorotiazida), diuréticos de alça (por exemplo, frusemida), diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, amilorida) e inibidores de anidrase carbônica (por exemplo, acetazolamida); glicosídeos 10 cardíacos, tais como a digoxina; agonistas β -adrenérgicos tais como a dobutamina; inibidores de fosfodiesterase, tais como a anrinona e a milrinona; agentes antiarrítmicos, tais como os bloqueadores de canal de sódio (por exemplo, disopiramida, flecainida, lidocaína), bloqueadores de β -adrenoceptores (por exemplo, metoprolol, esmolol e 15 propranolol), bloqueadores de canal de potássio (por exemplo, amiodarona e sotalol), bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo, diltiazem e verapamil), adenosina e digoxina; agentes anti-hipertensivos, tais como diuréticos (por 20 exemplo, tiazidas, diuréticos de alça e diuréticos poupadores de potássio), beta-bloqueadores (por exemplo, atenolol), inibidores de ACE (por exemplo, enalapril e ramipril), os antagonistas de angiotensina II (por exemplo, losartana), bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo, amlodipina, 25 nifedipina e verapamil), alfa-bloqueadores (por exemplo, doxazosina, prazosina e terazosina) e outros ainda tais como clonidina, diazóxido e hidralazina; inibidores de plaquetas, tais como abciximab, aspirina, clopidrogel e tirofiban; anticoagulantes, tais como enoxaprina, heparina e varfarina; 30 agentes trombolíticos, tais como alteplase, estreptocinase e urocinase; tratamentos para sangramento, tais como o ácido aminocapróico, ácido tranexâmico e vitamina K; tratamentos para anemia, tais como eritropoietina, ferro, ácido fólico e

cianocobalamina; inibidores de trombina, tal como a lepirudina; agentes antimicrobianos, tais como agentes com atividade contra um ou mais organismos anaeróbios, organismos gram-positivos e organismos gram-negativos; antimicrobianos com atividade de amplo espectro (por exemplo, tetraciclina e cloranfenicol), de curto espectro (por exemplo, isoniazida) e de espectro prolongado (por exemplo, ampicilina); antimicrobianos inibidores do metabolismo (por exemplo, sulfonamidas e trimetoprim), inibidores da síntese da parede celular (por exemplo, β -lactamas e vancomicina), inibidores da síntese de proteínas (por exemplo, tetraciclinas, aminoglicosídeos, macrolídeos, clindamicina e cloranfenicol) e inibidores da função ou da síntese de ácido nucléico (por exemplo, fluoroquinolonas e rifampicina); agentes antimicobacterianos, tais como agentes utilizados para tratar a tuberculose e a lepra; agentes antifúngicos, tais como anfotericina B, fluconazol, flucitosina, itraconazol, cetoconazol, clotrimazol, econazol, griseofulvina, miconazol e nistatina; agentes antiprotozoários, tais como cloroquina, metronidazol, mefloquina, pirimetamina, quinacrina e quinidina; agentes anti-helmínticos, tais como praziquantel e mebendazol; agentes antivirais para infecções respiratórias (por exemplo, amantadina, ribavirina e rimantadina), para o herpes e as infecções por citomegalovírus (por exemplo, aciclovir, cidofovir, penciclovir, fanciclovir, ganciclovir e vidarabina), para infecções virais da imunodeficiência humana (por exemplo, abacavir, adefovir, apmrenavir, delavirdina, didanosina, estavudina, zalcitabina e zidovudina) e para hepatite, leucemia e sarcoma de Kaposi (por exemplo, interferon); agentes anticâncer, tais como antimetabólitos (por exemplo, citarabina, fludarabina, 5-fluorouracila, 6-mercaptopurina, metotrexato e 6-tioguanina) e antibióticos (por exemplo, bleomicina, doxorubicina, daunorubicina e

plicamicina), agentes alquilantes (por exemplo, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptoizotocina e mecloretamina), inibidores de microtúbulos (por exemplo, navelbina, paclitaxel, vinblastina e vincristina), hormônios esteróides e seus antagonistas (por exemplo, aminoglutetimidias, estrogênios, flutamida, goserelina, leuprolida, prednisona e tamoxifeno) e outros ainda, tais como asparaginase, cisplatina, carboplatina, etoposídeo, interferons e procarbazona; agentes antiinflamatórios, tais como drogas antiinflamatórias não-esteróides (por exemplo, aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, piroxicam, feilbutazona, tolmetina, indometacina e cetoprofeno), inibidores da ciclooxigenase 2 (por exemplo, celecoxib e rofecoxib), agentes antiartrite (por exemplo, cloroquina, sais de ouro, metotrexato e D-penicilamina) e tratamentos da gota (por exemplo, alopurinol, colchicina, probenecida e sulfipirazona); autacóides e antagonistas autacóides, tais como prostaglandinas (por exemplo, carbopost, misoprostol e dinoprost), anti-histamínicos H1 (por exemplo, cliclizina, meclizina, dimenidrinato, difenidramina, fexofenadina, cetirizina e loratadina), anti-histamínicos H2 (por exemplo, cimetidina, famotidina, nizatadina e ranitidina) e os agentes utilizados para tratar enxaquecas (por exemplo, b-bloqueadores, diidroergotamina, ergotamina, metisergida e sumatriptano); produtos farmacêuticos para a asma, tais como os agonistas beta-adrenérgicos, corticosteróides, agentes antiinflamatórios profiláticos (por exemplo, cromolina e nedocromila) e antagonistas colinérgicos (por exemplo, ipratrópio); agentes que afetam o sistema respiratório, tais como os agentes que visam a formação ou função dos leucotrienos (por exemplo, montelucast, zileuton e zafirlucast); produtos farmacêuticos para a rinite alérgica, tais como anti-histamínicos,

agonistas alfa-adrenérgicos, corticosteróides e agentes antiinflamatórios profiláticos, tal como a cromolina; produtos farmacêuticos para a doença pulmonar obstrutiva crônica, tais como broncodilatadores (por exemplo, agonistas
5 beta-adrenérgicos e antagonistas colinérgicos, inibidores da oxidase de xantina, tal como a teofilina) e glucocorticóides; hormônios esteróides e seus antagonistas, tais como estrogênios (por exemplo, estradiol, mestranol e quinestrol), moduladores seletivos de estrogênio (por exemplo,
10 raloxifena), progestinas (por exemplo, hidróxi progesterona, norgestrel, noretindrona e medróxi progesterona), antiprogestinas (por exemplo, mifepristona), androgênios (por exemplo, danazol, nandrolona, estanozolol, testosterona, cipionato de testosterona e fluoximesterona),
15 antiandrogênicos (por exemplo, ciproterona, finasterida e flutamida), corticosteróides (por exemplo, beclometasona, cortisona, dexametasona, fludrocortisona, prednisolona e triancinolona) e inibidores da biossíntese adrenocorticoide (por exemplo, aminoglutetimida, cetoconazol, metirapona,
20 mifepristona e espironolactona); tratamentos para a osteoporose, tais como bifosfonatos (por exemplo, alendronato, pamidronato e risedronato), calcitonina, cálcio e estrogênios; agentes antiobesidade, tais como inibidores de lipase (por exemplo, orlistat), peptídeos antiobesidade (por
25 exemplo, hormônio do crescimento e fragmentos do mesmo) e agentes simpatomiméticos; tratamentos para úlcera gástrica e inflamação, tais como os inibidores de bomba de próton (por exemplo, omeprazol e lansoprazol), antimicrobianos, prostaglandinas (por exemplo, misoprostol) e os anti-
30 histamínicos H2 (por exemplo, ranitidina); produtos farmacêuticos para anticorpos; produtos farmacêuticos antitiroideais, tal como a tiroxina; produtos farmacêuticos de peptídeos, proteínas e polipeptídeos, tais como ácidos

nucléicos, oligonucleotídeos, produtos farmacêuticos anti-sentido, enzimas, citoquinas (por exemplo, fator de necrose de tumor), análogos de citoquina, agonistas de citoquina, antagonistas de citoquina, hormônios (por exemplo, calcitonina e hormônio paratiróide), fragmentos de hormônios (por exemplo, teriparatide), análogos de hormônio (por exemplo, agonistas do hormônio do crescimento, antagonistas do hormônio do crescimento, tal como o octreotide, e análogos do hormônio de liberação de gonadotropina, tal como a leuprolida), insulina, fragmentos de insulina, análogos de insulina (por exemplo, análogos de insulina humana recombinante, lispro, glargina, aspart e detemir), peptídeo similar a glucagônio, fragmentos de peptídeo similar a glucagônio, análogos de peptídeo similares a glucagônio (por exemplo, exenatide), imunoglobulinas, anticorpos, vacinas, terapias de genes, lipoproteínas, eritropoietina, enfuvirtide e eptifibatide; terapias de hormônio, proteína, peptídeo, polipeptídeo, ácido nucléico e oligonucleotídeo que são agonistas, antagonistas, moduladores, estimulantes ou inibidores diretos ou indiretos de hormônios naturais, proteínas, peptídeos, polipeptídeos, ácidos nucléicos e oligonucleotídeos; proteínas terapêuticas de moléculas pequenas e de moléculas grandes, peptídeos, polipeptídeos, ácidos nucléicos e oligonucleotídeos sinteticamente elaborados, por métodos recombinantes ou pela modificação química de um produto natural; sintético ou naturalmente derivado de proteínas terapêuticas de moléculas pequenas e moléculas grandes, peptídeos, polipeptídeos, ácidos nucléicos e oligonucleotídeos; peptídeos terapêuticos de moléculas pequenas tais como fatores do crescimento, hormônios, citoquinas e quimoquinas; análogos, fragmentos e variantes de proteínas naturais, peptídeos, polipeptídeos, oligonucleotídeos e ácidos nucléicos e compostos similares

(por exemplo, hematide, um variante da eritropoietina e octreotide, um análogo da somatostatina); hormônios, proteínas, peptídeos, polipeptídeos, oligonucleotídeos e ácidos nucleicos para o tratamento ou a prevenção de doenças humanas e animais tais como alergia/asma, artrite, câncer, diabetes, alteração do crescimento, doenças cardiovasculares, inflamação, distúrbios imunológicos, calvície, dor, doenças oftalmológicas, epilepsia, distúrbios ginecológicos, doenças do SNC, infecções virais, infecções bacterianas, doenças do trato gastrointestinal, obesidade e doenças hematológicas; fitoquímicos, tais como o α -bisabolol, eugenol, silibina, isoflavonas da soja, fitosteróis e glicosídeos iridóides, por exemplo, aucubina e catalpol; lactonas de sesquiterpeno, tal como a pseudoguaianolida de *Arnica chamissonis*; terpenos, tais como o ácido rosmarínico e o rosmanol; glicosídeos fenólicos, tais como os salicilatos, por exemplo, a salicina, saligenina e ácido salicílico; triterpenos, tais como o taxasterol, α -lactucérol, isolactucérol e taraxacoside; derivados de hidroquinona, tal como a arbutina; fenilalanonas, tais como gingeróis e xagóis; hipercina; agentes antidislipidêmicos, tais como inibidores de reductase de HMGCoA (por exemplo, sinvastatina, atorvastatina e pravastatina), fibratos (por exemplo, clofibrato e gemfibrozil), inibidores da absorção de niacina, probucol, colesterol (por exemplo, ezetimibe), antagonistas da transferase de éster colesterol (por exemplo, torcetrapib), agentes elevadores do colesterol HDL (por exemplo, torcetrapib); agentes redutores de triglicérides (por exemplo, fibratos), V-protetores (por exemplo, AGI-1067), variantes da apolipoproteína humana (por exemplo, ETC-216); acilfloroglicídios, tais como o xantohumol, lupulona, humulona e 2-metilbut-3-en-2-ol; nutracêuticos, tais como para a saúde nutritiva ou outros suplementos, vitaminas, por

exemplo, co-enzima Q e retinol (vitamina A), nutrientes, moléculas precursoras para a geração de hormônios, proteínas, por exemplo, elastina, colágeno e insulina, aminoácidos, extratos de plantas, tais como o extrato de semente de uva, 5 efedrina, DHEA, isoflavonas e fitosteróis; e cosméticos, tais como os agentes antiidade e anti-rugas, por exemplo, elastina e colágeno e antioxidantes, tais como o retinol e a co-enzima Q, ácido retinóico, ácidos graxos de ômega-3, glicosamina, gama-tocoferila derivados de fosfato de gama-tocoferila.

10 Deve ficar compreendido que os sais e os derivados farmacêuticos aceitáveis dos produtos farmacêuticos descritos acima são incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

De preferência, a quantidade de composto 15 biologicamente ativo fica compreendida na faixa de até 5%, com mais preferência de 0,5 a 3%, e com a máxima preferência de 0,5 a 2%.

Vesículas

20 As vesículas, quando presentes, podem ter um diâmetro na faixa de 50 a 10.000 nm, com mais preferência de 100 a 500 nm, e com a máxima preferência de 300 a 500 nm.

O composto biologicamente ativo pode ser pelo menos parcialmente encapsulado pelas vesículas.

Tipos de administração

25 As formulações incluem aquelas apropriadas para a administração parenteral, enteral, oral, tópica, transdermal, oftalmológica, retal, vaginal, intranasal e intrapulmonar. As formulações podem estar na forma de líquidos, soluções, suspensões, cremes, pomadas, loções, géis, pós, aerossóis, 30 emplastos, comprimidos revestidos entéricos, cápsulas, supositórios, pessários ou tampões, e são preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos no estado da técnica de farmácia, tal como descrito em Remington JP, The Science and

Practice of Pharmacy, ed. AR Gennaro, 20ª edição, Lippincott, Williams e Wilkins Baltimore, Md (2000). Esses métodos incluem a etapa de elaboração da associação do composto biologicamente ativo com o veículo e então, se necessário, de
5 elaboração da moldagem da formulação no produto desejado.

A formulação pode ser administrada parenteralmente por injeção, infusão ou implante (intravenoso, intramuscular, subcutâneo ou similares) em formas de dosagem, formulações ou
10 através de dispositivos ou implantes de aplicação apropriados que contêm os veículos e adjuvantes farmacologicamente aceitáveis convencionais e atóxicos.

As formulações para a utilização parenteral podem ser apresentadas em formas de dosagem unitária (por exemplo, em ampolas de dose única) ou em frascos que contêm diversas
15 doses e em que um conservante apropriado pode ser adicionado. A formulação pode estar na forma de uma solução, suspensão, emulsão, dispositivo de infusão ou dispositivo de aplicação para o implante, ou pode ser apresentada como um pó seco reconstituído com água ou um outro veículo apropriado antes
20 do uso. Além do composto biologicamente ativo, a formulação pode incluir excipientes e/ou veículos parenteralmente aceitáveis apropriados. O composto biologicamente ativo pode ser incorporado em microesferas, microcápsulas, nanopartículas, lipossomas ou similares para liberação
25 controlada. Além disso, a formulação pode incluir agentes de suspensão, solubilização, estabilização, de ajuste de pH e/ou de dispersão.

Tal como indicado acima, as formulações podem estar na forma apropriada para a injeção estéril. Para preparar tal
30 formulação, o composto biologicamente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo líquido parenteralmente aceitável. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados são incluídos a água, água ajustada a um pH

apropriado pela adição de uma quantidade apropriada de ácido clorídrico, hidróxido de sódio ou um tampão apropriado, 1,3-butanediol, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. A formulação aquosa também pode conter um ou mais conservantes (por exemplo, metil, etil ou n-propil hidróxi benzoato). Nos casos em que um dos compostos é somente frugal ou ligeiramente solúvel em água, um agente de solubilização ou intensificador de dissolução pode ser adicionado, ou o solvente pode incluir 10-60% em peso/peso de propileno ou de glicol ou similares.

As composições parenterais de liberação controlada podem estar na forma de suspensões aquosas, microesferas, microcápsulas, microesferas magnéticas, soluções oleosas, suspensões oleosas ou emulsões. Alternativamente, o composto biologicamente ativo pode ser incorporado em veículos, lipossomas, nanopartículas, implantes ou dispositivos de infusão biocompatíveis.

Os materiais para a utilização na preparação de microcápsulas e/ou microesferas são, por exemplo, polímeros biodegradáveis/bioerodíveis tais como poliglactina, poli(isobutil cianoacrilato), poli(2-hidroxietil-L-glutamina) e ácido poli(láctico).

Os veículos biocompatíveis que podem ser utilizados ao formular uma formulação parenteral de liberação controlada incluem carboidratos (por exemplo, dextranos), proteínas (por exemplo, albumina), lipoproteínas ou anticorpos.

Os materiais para a utilização nos implantes podem ser não-biodegradáveis (por exemplo, polidimetil siloxano) ou biodegradáveis (por exemplo, (poli)caprolactona, ácido (poli)láctico, (poli)glicólico ou (poli)orto ésteres.

As formulações apropriadas para a administração oral podem ser convenientemente apresentadas como unidades distintas, tais como cápsulas, cápsulas em formas de disco ou

comprimidos, sendo que cada um contém uma quantidade predeterminada do composto biologicamente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução, uma suspensão ou como um emulsão. O composto biologicamente ativo também pode ser
5 apresentado como um bolus, electuário ou pasta. Os comprimidos e as cápsulas para a administração oral podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, cargas, lubrificantes, desintegrantes ou agentes de umidificação. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo
10 com os métodos bem conhecidos no estado da técnica. Os preparados líquidos orais podem, por exemplo, estar na forma de suspensões, soluções, emulsões, xaropes ou elixires aquosos ou oleosos, ou podem ser apresentados como um produto a seco para a reconstituição com água ou outro veículo
15 apropriado antes do uso. Tais preparados líquidos podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, agentes de emulsificação, veículos não-aquosos que podem incluir óleos comestíveis ou conservantes.

Para a administração tópica transdermal, os
20 compostos biologicamente ativos podem ser formulados como pomadas, cremes ou loções ou como um emplastro transdermal. As pomadas e os cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes de espessamento e/ou de geleificação apropriados. As loções
25 podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e também podem geralmente conter um ou mais agentes de emulsificação, agentes de estabilização, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes de espessamento ou agentes de coloração.

As formulações apropriadas para a administração
30 tópica na boca incluem as pastilhas que compreendem o ingrediente ativo em uma base aromatizada, geralmente a sacarose e goma acácia ou goma tragacanto; as pastilhas que compreendem o ingrediente ativo em uma base inerte, tal como

gelatina ou sacarose e goma acácia; e enxaguatórios bucais que compreendem o ingrediente ativo em um veículo líquido apropriado.

As formulações apropriadas para a administração retal podem ser apresentadas como supositórios. Os excipientes apropriados incluem a manteiga de cacau e outros materiais utilizados geralmente no estado da técnica e os supositórios podem ser convenientemente formados ao misturar o composto biologicamente ativo com o(s) veículo(s) amolecido(s) ou derretido(s), seguido pelo resfriamento e pela moldagem.

As formulações apropriadas para a administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays que contêm, além do composto biologicamente ativo, excipientes, tal como é conhecido no estado da técnica por serem apropriados.

Para a administração intranasal ou intrapulmonar, as formulações podem ser administradas na forma de uma solução ou de uma suspensão ou como um pó seco.

As soluções e suspensões serão geralmente aquosas (por exemplo, água estéril ou livre de pirogênio) com um co-solvente fisiologicamente aceitável (por exemplo, etanol, propileno glicol ou polietileno glicóis tal como o PEG 400).

Tais soluções ou suspensões também podem conter outros excipientes, por exemplo, conservantes (tal como o cloreto de benzalcônio), agentes de solubilização ou tensoativos tais como polisorbatos (por exemplo, Tween 80, Span 80, cloreto de benzalcônio), agentes de tamponamento, agentes de ajuste da isotonicidade (por exemplo, cloreto de sódio), intensificadores da absorção e intensificadores da viscosidade. As suspensões também podem conter agentes de suspensão (por exemplo, celulose microcristalina, carbóxi metil celulose de sódica).

As soluções ou suspensões podem ser aplicadas diretamente à cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, um pipeta ou spray. As formulações podem ser fornecidas em uma forma de dose única
5 ou em múltiplas doses. O dispositivo de medição de dose com múltiplas doses é desejavelmente fornecido. No caso de um conta-gotas ou pipeta, isto pode ser conseguido ao administrar um volume da solução ou suspensão apropriada e predeterminada. No caso de um spray, isto pode ser
10 conseguido, por exemplo, por meio de uma bomba de spray atomizadora medidora.

A administração ao trato respiratório também pode ser conseguida por meio de uma formulação em aerossol em que o composto biologicamente ativo é fornecido em um bloco
15 pressurizado com um propulsor apropriado, tal como o clorofluorocarbono (CFC), por exemplo, o diclorodifluorometano, o triclorofluorometano ou o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou um outro gás apropriado. O aerossol também pode convenientemente conter um
20 tensoativo tal como a lecitina. A dose do produto farmacêutico pode ser controlada pela provisão da válvula medidora.

Alternativamente os compostos podem ser fornecidos na forma de um pó seco, por exemplo, uma mistura em pó do
25 composto em uma base em pó apropriada tal como lactose, amido, derivados de amido, tais como a hidróxi propil metil celulose e a polivinil pirrolidina (PVP). Convenientemente, o veículo em pó irá formar um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser apresentada na forma de dose
30 unitária, por exemplo, em cápsulas ou em cartuchos, por exemplo, de gelatina ou em blocos em forma de bolha, a partir dos quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador tal como Diskhaler (Marca Comercial da GlaxoSmitKline) ou

inalador em aerossol com medidor de dose.

Outros Excipientes

Um elemento versado na técnica saberá quais outros excipientes podem ser incluídos na formulação. A escolha de outros excipientes irá depender das características do composto biologicamente ativo e da forma de administração utilizadas. Os exemplos de outros excipientes incluem solventes, agentes espessantes ou geleificantes, tensoativos, tampões, emolientes, adoçantes, desintegradores, flavorizantes, corantes, conservantes, fragrâncias, eletrólitos, polímeros com película de formação de espuma, e outros ainda. Os adoçantes apropriados incluem a sacarose, lactose, glicose, aspartame ou sacarina. Os desintegradores apropriados incluem o amido de milho, metil celulose, polivinil pirrolidona, goma xantana, bentonita, ácido algínico ou ágar. Os flavorizantes apropriados incluem óleo de hortelã-pimenta, óleo de gualtéria, cereja, laranja ou framboesa. Os conservantes apropriados incluem o sódio, benzoato, vitamina E, alfa-tocoferila, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno ou bissulfito de sódio.

Os excipientes típicos para a formulação da presente invenção incluem os agentes geleificantes tais como o carbômero (Carbopol) que é um polímero de carbóxi vinila, conservantes tais como metil parabeno, butil parabeno, etil parabeno, propil parabeno e benzoato de sódio, e tampões, tal como o hidróxido de sódio. Os excipientes podem estar presentes em uma quantidade de até aproximadamente 5%.

Processo para a Preparação do Veículo ou da Formulação

O processo para a preparação do veículo envolve a combinação dos derivados de fosfato do agente de transferência de elétrons ou complexos dos mesmos com álcool e então a adição de água. A formulação é então preparada ao adicionar o composto biologicamente ativo ao veículo em

qualquer etapa do processo de preparação do veículo.

O álcool é aquecido geralmente até temperaturas de 55°C ou mais e os derivados de fosfato do agente de transferência de elétrons são dissolvidos em álcool. Se o composto biologicamente ativo for solúvel em álcool, então este é adicionado quando os derivados de fosfato do agente de transferência de elétrons e os álcoois são combinados e o restante da formulação é composto por água.

Os outros excipientes tais como agentes geleificantes, conservantes e tampões podem ser adicionados durante qualquer etapa do processo, geralmente após a adição da água.

Os componentes do veículo e da formulação podem ser combinados utilizando qualquer técnica de mistura conhecida apropriada, tais como, por exemplo, a agitação ou o turbilhonamento.

Descrição Detalhada dos Desenhos

Os exemplos serão descritos com referência aos desenhos em anexo, nos quais:

A Figura 1 é um gráfico que mostra a concentração de PTH média em plasma de rato.

A Figura 2 é um gráfico que mostra a distribuição da radioatividade em órgãos de rato após a administração tópica de TPM-I¹²⁵-Insulina transdermal.

A Figura 3 é um gráfico dos níveis de insulina no soro de rato.

A Figura 4 é um gráfico da alteração média na concentração de glicose no sangue após o tratamento com insulina transdermal (Lispro).

Exemplos

Várias realizações da invenção serão descritas agora com referência aos seguintes exemplos não-limitadores.

Exemplo 1

Este exemplo investiga a absorção transdermal do hormônio paratiróide humano (fragmento 1-34) (PTH) utilizando uma formulação de acordo com a invenção.

Materiais e Métodos

5 As formulações de teste foram preparadas tal como segue. Todas as porcentagens são em peso/peso.

| Ingrediente | TPM-01/PTH | TPM-02/PTH |
|---|-------------|-------------|
| PTH-(1-34) (American Peptide, EUA) | 0,1% | 0,1% |
| Uma mistura das formas ácidas das tocoferilas fosforiladas (TPM) contendo TP:T ₂ P em uma razão de 2:1. TP refere-se ao éster de monofosfato de α -tocoferila e T ₂ P refere-se ao fosfato de di-tocoferila. | 1% | 1% |
| Etanol | - | 20% |
| Carbopol | 0,4% | 0,75% |
| Metil parabeno | 0,1% | 0,1% |
| Água | qs até 100% | qs até 100% |

A formulação de TPM-02/PTH era uma suspensão coloidal que parecia com leite. Isto indicou que as vesículas tinham sido formadas.

10 Tratamento

Ratos Sprague-Dawley (machos com 10-12 semanas) foram atribuídos aleatoriamente aos grupos de tratamento (Grupos 1 e 2, n = 6) e foram abrigados em caixas individuais para impedir que seus companheiros lambessem a formulação de seu dorso.

Grupos de tratamento:

. Grupo 1 - 100 mg de TPM-01/PTH/200g de peso corpóreo duas vezes por dia por 24 horas.

15 . Grupo 2 - 100 mg de TPM-02/PTH/200g de peso corpóreo duas vezes por dia por 24 horas.

Os ratos foram anestesiados, pesados e uma região de ~5 x 4 cm imediatamente abaixo da garganta foi raspada. Os ratos sangraram pela cauda sob anestesia e o plasma foi coletado para determinar o nível de PTH antes do início do tratamento. Ao início do dia seguinte, a dose apropriada de formulação para cada rato foi pesada e massageada na pele do

rato utilizando um dedo coberto com luva. A formulação foi aplicada aos Grupos 1 e 2, duas vezes por dia (manhã e noite) durante 24 horas. Na conclusão do período de tratamento, os ratos foram mortos por asfixia com CO₂ e sangraram através da perfuração do coração.

Análise de PTH no plasma: O plasma foi separado do sangue coletado por centrifugação e armazenado a -20°C até a análise. Os níveis de PTH no plasma do rato foram analisados utilizando o Human Bioactive PTH 1-34 ELISA Kit (Immuntopics Inc., EUA) seguindo as instruções do fabricante.

Resultados

Os níveis de PTH médios detectados no plasma são resumidos na Figura 1.

A aplicação de TPM-01/PTH duas vezes por dia produziu um aumento significativo ($p < 0,05^*$) na quantidade de PTH presente dentro do plasma após 24 horas. Os níveis de PTH no plasma médios foram aumentados em 685 pg/ml relativamente ao nível basal nos ratos não-tratados. Este aumento no plasma representa 4,5% por cento da dose total.

A aplicação de TPM-02/PTH duas vezes por dia produziu um aumento significativo ($p < 0,05^*$) na quantidade de PTH presente dentro do plasma após 24 horas. Este aumento (1185 pg/ml) representa 7,7% da dose total e um incremento de 70% em relação à formulação de TPM-01/PTH.

*Resultados do teste T de Student

O tratamento transdermal com TPM-02/PTH aumentou os níveis de PTH no plasma do rato indicando que a TPM podia permitir a absorção de PTH-(1-34) através da pele durante 24 horas, elevando significativamente os níveis do plasma de PTH circulante em comparação aos controles não-tratados. Setenta e duas horas após o tratamento, os níveis do plasma de PTH tinham retornado aos níveis basais.

Os estudos relatados mostram que após a injeção

subcutânea com quantidades terapêuticas (peso corpóreo de 25 µg/kg), os níveis de PTH no plasma do rato atingiram um pico ~40-60 minutos após a injeção e foram girados completamente dentro de quatro horas. Embora recebendo aplicação tópica, os ratos neste estudo receberam uma dose muito maior (500 µg/kg do peso corpóreo). Devido à taxa rápida de giro de PTH, é razoável concluir que os níveis elevados de PTH que permaneceram 24 horas após a aplicação inicial representam somente uma porcentagem pequena da dose total recebida. A dose eficaz produzida pela aplicação tópica das formulações de TPM deve ser, portanto, muito maior do que os níveis de PTH medidos após 24 horas.

Conclusões

Embora as formulações TPM-01 e TPM-02 tenham sido eficazes na aplicação de PTH, TPM-02/PTH aplicou 70% mais PTH ao sistema circulatório do que TPM-01/PTH. A formulação de acordo com a invenção é mais eficaz na aplicação de ativos à pele e na circulação sistêmica.

Exemplo 2

Este método descreve a produção de 100 ml de uma formulação de Co-enzima Q (CoQ)/(mistura de fosfato de tocoferila para a utilização subsequente nas formulações de acordo com a invenção. A formulação final contém 0,5% de CoQ10, 1% de TPM, 10% de etanol, 1% de carbopol, 0,1% de metilparabeno, QS MilliQ.

Equipamento e materiais

Etanol (tipo AR)

Água MilliQ

Co-enzima Q (Kaneka)

Mistura de fosfato de tocoferila (TPM) contendo o fosfato de tocoferila (TP) e o fosfato de di-tocoferila (T₂P), em uma relação de 2:1 em peso/peso (Phosphagenics Ltd).

Pó de Carbômero 934P USP (Croda Surfactants Ltd.)

Pó de Metilparabeno BP (Bronson & Jacobs)

Hidróxido de sódio 1M (NaOH)

Balança (Mettler AE 240)

Tubo Falcon

5 Recipiente para espécime plástico de 100 ml

Banho de água a 70°C

Multi-Vortex

Procedimento

1. 0,5 g de CoQ é colocado com precisão em um tubo Falcon
10 de 50 ml.
2. 1 g de TPM é colocado com precisão no mesmo tubo Falcon
de 50 ml.
3. 10 g (não ml) de etanol são colocados no tubo. Eles são
tampados firmemente e misturados.
- 15 4. Eles são aquecidos em um banho de água a 70°C para
ajudar a dissolver/derreter os componentes. São agitados
pelas mãos durante vários intervalos de minutos até que a CoQ
e a TPM tenham se dissolvido. São deixados sob calor até
quando necessário. A essa concentração, a CoQ precipita para
20 fora do etanol quando do resfriamento.
5. 80 ml de MilliQ são colocados em um recipiente de
espécimes de 100 ml. Eles são tampados firmemente e colocados
em um banho de água por cinco minutos para aquecer a água.
6. A solução aquecida de CoQ/TPM/etanol é despejada
25 diretamente em MilliQ.
7. Ela é tampada imediatamente e agitada vigorosamente
pelas mãos para misturar os componentes. A formulação tem uma
aparência opaca, amarela. Ela é turbilhonada por cinco
minutos.
- 30 8. 1 g de Carbopol e 100 mg de metil parabeno são pesados
com precisão em um recipiente de pesagem. Eles são
adicionados gradualmente à solução de CoQ/TPM, com
turbilhonamento vigoroso entre cada adição. A amostra é

aquecida em um banho de água a 70°C por períodos curtos para ajudar as amostras a dissolverem.

9. Uma vez que todo carbopol/metilparabeno tenha sido adicionado, eles são turbilhonados até que os componentes
5 adquiram uma consistência uniforme, embora neste estágio não tenha sido formado um gel.

10. São adicionados 3 ml de NaOH 1M; a mistura é tampada e agitada vigorosamente.

11. Se a formulação não formar um gel, o pH será verificado.
10 O carbopol irá formar um gel mais favorável entre valores de pH 7-8.

12. As etapas 10 e 11 são repetidas até que um gel de consistência desejada seja formado.

13. Caso necessário, completar até 100 g com MilliQ.

15 14. Turbilhonamento por mais cinco minutos.

15. O recipiente é envolvido em uma folha de metal para impedir a fotodegradação da CoQ.

16. No dia seguinte, todos os fragmentos restantes de carbopol não-dissolvido terão absorvido a água da formulação
20 e formarão cavidades de gel transparentes. Eles são agitados vigorosamente até a formulação adquirir uma consistência uniforme.

A formulação era uma suspensão coloidal que parecia com leite. Isto indicou que as vesículas tinham sido
25 formadas.

Exemplo 3

Este exemplo investiga a absorção transdermal da co-enzima Q10 (CoQ10) utilizando uma formulação de acordo com a invenção.

30 Materiais e métodos

Etanol (tipo AR)

Água MilliQ (fonte in-house)

Mistura de fosfato de tocoferila (TPM) contendo o fosfato de

tocoferila (TP) e o fosfato do di-tocoferila (T2P), em uma relação de 2:1 em peso/peso (Phosphagenics Ltd).

Co-enzima Q (CoQ) (Kaneka, Japão)

Nivea Visage® Anti-wrinkle Q10 Day Care (Beiersdorf)

5 Pó de Carbômero 934P USP (Croda Surfactants Ltd.)

Pó de Metil parabeno BP (Bronson & Jacobs)

Hidróxido de sódio 1M (NaOH)

Balança (Mettler AE 240)

Tubo Falcon

10 Recipiente para espécime de plástico de 100 ml

Banho de água a 55°C

Multi-Vortex

Formulações de teste

Controle de CoQ: A formulação de controle de CoQ
15 foi utilizada para avaliar a quantidade de CoQ10 com capacidade de penetrar na pele na ausência da TPM. Teores: 0,5% de CoQ10 (Kaneka, Japão), 10% de etanol, 1% de carbopol, 0,1% de metil parabeno, completado até 100% com água.

0,5 g de CoQ10 são colocados em um tubo Falcon de
20 50 ml. 10 g de etanol são adicionados utilizando o restante do topo da bancada. Eles são tampados firmemente e misturados. São aquecidos em um banho de água a 55°C para ajudar a dissolver/derreter a CoQ. São deixados sob calor até quando necessário. A essa concentração, a CoQ precipita para
25 fora do etanol quando do resfriamento. 80 ml de água são colocados em um recipiente de espécimes de 100 ml. A solução aquecida de CoQ/etanol é despejada diretamente na água. Ela é tampada imediatamente e agitada vigorosamente pelas mãos para misturar os componentes. É turbilhonada por cinco minutos. Um
30 pouco de CoQ10 sai da solução, formando um anel alaranjado oleoso em torno do recipiente. Isto não pode ser evitado devido à natureza insolúvel da CoQ10. 1 g de carbopol e 100 mg de metil parabeno são pesados em um recipiente de pesagem.

Eles são despejados na formulação e turbilhonados até que uma consistência uniforme seja atingida, embora neste estágio não seja formado um gel. 3 ml de NaOH 1M são adicionados, tampados e agitados vigorosamente. Se a formulação não formar um gel, o pH será verificado. O carbopol irá formar um gel mais favorável entre os valores de pH 7-8. A adição de 3 ml de NaOH 1M é repetida, agitada, e o pH é verificado até que um gel seja formado. Caso necessário, completar até 100 g com MilliQ. Ela é turbilhonada por mais cinco minutos. O recipiente é envolvido em folha de metal para impedir a fotodegradação da CoQ. No dia seguinte, todos os fragmentos restantes de carbopol não-dissolvido terão absorvido a água da formulação e formarão cavidades de gel transparentes. Eles são turbilhonados vigorosamente até a formulação adquirir uma consistência uniforme.

Controle da TPM: A formulação de controle da TPM foi utilizada para determinar o efeito da TPM nos níveis de CoQ10 endógena. Teores: 1% de TPM, 10% de etanol, 1% de carbopol, 0,1% de metil parabeno, completado até 100% com água. Nenhuma CoQ10 está presente nesta formulação.

1 g de TPM é colocado em um tubo Falcon de 50 ml. 10 g de etanol são adicionados utilizando o restante do topo da bancada. Eles são tampados firmemente e misturados. São aquecidos em um banho de água 55C para ajudar a dissolver/derreter a TPM. São deixados sob calor até quando necessário. 80 ml de água são colocados em um recipiente de espécime de 100 ml. A solução aquecida de TPM/etanol é despejada diretamente na água. A formulação adquire imediatamente uma qualidade leitosa. Ela é tampada imediatamente e agitada vigorosamente pelas mãos para misturar os componentes. É turbilhonada por cinco minutos. 1 g de carbopol e 100 mg de metil parabeno são pesados com precisão em um recipiente de pesagem. 1 g de carbopol e 100

mg de metil parabeno são pesados com precisão até que uma consistência uniforme seja atingida, embora neste estágio não forme um gel. 3 ml de NaOH 1M são adicionados, tampados e agitados vigorosamente. Se a formulação não formar um gel, o pH será verificado. O carbopol irá formar um gel mais favorável entre os valores de pH 7-8. A adição de 3 ml de NaOH 1M é repetida, agitada e o pH é verificado até que um gel seja formado. Caso necessário, é completada até 100 g com água. Ela é turbilhonada por mais cinco minutos. O recipiente é envolvido em folha de metal para impedir a fotodegradação da CoQ. No dia seguinte, todos os fragmentos restantes de carbopol não-dissolvido terão absorvido a água da formulação e formarão cavidades de gel transparentes. São turbilhonados vigorosamente até a formulação adquirir uma consistência uniforme.

TPM-02/CoQ: A formulação de TPM-02/CoQ de acordo com a invenção foi preparada conforme definido no Exemplo 2 acima. Teores: 0,5% de CoQ10, 1% de TPM, 10% de etanol, 1% de carbopol, 0,1% de metil parabeno, completado até 100% com água.

Nivea Visage® Anti-Wrinkle Q10 Day Care (Beiersdorf, Alemanha): Nivea Visage® é um creme facial comercialmente disponível anunciado como uma fonte eficaz de CoQ10 para a pele. Uma vez que o teor de CoQ10 exato é desconhecido, o Nivea Visage® foi comparado com a TPM-02/CoQ em uma base de peso-por-peso. Teores: Desconhecidos

Grupos de Tratamento

Ratos Sprague-Dawley (machos com 10-12 semanas) foram adquiridos junto à Animal Services, Universidade de Monash, e foram aclimatados na Departmental Animal House por mínimo de cinco dias antes que os tratamentos fossem iniciados. Os animais foram atribuídos aleatoriamente aos grupos de tratamento (n = 6) e foram abrigados em caixas

individuais para impedir que seus companheiros lambessem a formulação de seu dorso. Alimento (pelotas padrão de laboratório para ratos; Barastoc, Austrália) e a água foram fornecidos livremente.

5 Grupo 1 - Não-tratados

Grupo 2 - 100 mg de Controle de CoQ/200 g de peso corpóreo duas vezes por dia por 24 horas

Grupo 3 - 100 mg de Controle de TPM/200 g de peso corpóreo duas vezes por dia por 24 horas

10 Grupo 4 - 100 mg de TPM-02/CoQ/200 g de peso corpóreo duas vezes por dia por 24 horas

Grupo 5 - 100 mg de creme Nívea Visage®/200 g de peso corpóreo duas vezes por dia por 24 horas

15 Grupo 6 - 100 mg de Controle de CoQ/200 g de peso corpóreo duas vezes por dia por 48 horas

Grupo 7 - 100 mg de Controle de TPM/200 g de peso corpóreo duas vezes por dia por 48 horas

Grupo 8 - 100 mg de TPM-02/CoQ/200 g de peso corpóreo duas vezes por dia por 48 horas

20 Grupo 9 - 100 mg de creme Nívea Visage®/200 g de peso corpóreo duas vezes por dia por 48 horas

Os ratos foram anestesiados, pesados e uma região de ~5 x 4 cm imediatamente abaixo da garganta foi raspada. Começando no dia seguinte, a quantidade apropriada de formulação para cada rato foi pesada e massageada na pele do rato duas vezes por dia (manhã e noite) durante 24 ou 48 horas, utilizando um dedo coberto com luva. A formulação foi restringida às áreas da pele dorsal nas quais o rato era incapaz de alcançar durante o tratamento.

30 *Análise de CoQ10 na pele e no plasma:* Na conclusão do período de tratamento os ratos foram mortos por asfixia utilizando o gás CO₂. O sangue foi removido pela perfuração do coração em tubos de coleta heparinizados e centrifugados

para a separação do plasma. A área de pele raspada foi lavada completamente com água destilada para remover qualquer CoQ10 restante não-absorvida na superfície e na área extirpada. A extração de CoQ dos tecidos e a quantificação por HPLC foram executadas essencialmente de acordo com o método de Aberg et al., (1992) Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys* 295: 230-234.

Análise Estatística: Os resultados são expressos como média \pm SD. Um teste T-sudent foi executado para determinar se havia diferenças significativas nos níveis de CoQ extraídos do plasma e da pele entre os grupos de tratamento.

Resultados

Tabela I - Níveis de CoQ10 médios no plasma e na pele depois do tratamento

| Tratamento | CoQ10 média no plasma (ng/ml) | | CoQ10 média na pele (μ g/g) | |
|-----------------|-------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
| | 24 horas | 48 horas | 24 horas | 48 horas |
| Não-tratados | 27,67 \pm 4,97 | - | 0,24 \pm 0,04 | - |
| Controle de CoQ | 35,00 \pm 6,45 | 36,33 \pm 4,84 | 0,74 \pm 0,20 | \pm 1,73 0,27 |
| Controle de TPM | 33,67 \pm 7,06 | 28,33 \pm 5,79 | 0,32 \pm ,0,02 | 0,61 \pm 0,12 |
| TPM-02/CoQ | 59,33 \pm 16,47 | 42,33 \pm 8,80 | 6,13 \pm 0,98 | 10,59 \pm 4,08 |
| Nivea Visage® | 41,33 \pm 4,59 | 29,83 \pm 6,18 | 0,38 \pm 0,05 | 0,62 \pm 0,11 |

Plasma

A aplicação de TPM-02/CoQ duas vezes por dia à região dorsal dos ratos produziu um aumento ($p < 0,05$) significativo na quantidade de CoQ10 presente dentro do plasma (Tabela I). Os níveis de CoQ10 no plasma médios foram aumentados em 114% ($p < 0,05$) após o tratamento com TPM-02/CoQ relativamente aos níveis CoQ10 endógena observados nos controles não-tratados. Por outro lado, os Controles de CoQ e de TPM, respectivamente, somente poderiam elevar os níveis de CoQ10 no plasma médios em 26% e em 22%. Nenhum dos dois últimos aumentos atingiu significância estatística. De um

modo marcante, a TPM-02/CoQ elevou significativamente ($p < 0,05$) os níveis de CoQ10 no plasma em 70% em relação à formulação de controle de CoQ sem TPM, evidência para a participação direta da TPM com o etanol na absorção transdermal de CoQ10.

O Nivea Visage® aumentou os níveis de CoQ10 no plasma em 49% em relação aos controles não-tratados após o tratamento de um único dia. No entanto, as quantidades de CoQ10 no plasma produzidas por Nivea Visage® eram significativamente menores (44%; $p < 0,05$) do que aquelas produzidas pelo tratamento com TPM-02/CoQ.

Pele

O tratamento com TPM-02/CoQ aumentou significativamente ($p < 0,05$) os níveis de CoQ10 endógena na pele em 2454% nas primeiras 24 horas (Tabela I). Por 48 horas este aumento tinha aumentado para 4312% dos níveis endógenos. Por outro lado, os Controles de CoQ e de TPM elevaram os níveis médios de CoQ na pele em 208% e 33% respectivamente nas primeiras 24 horas, e 621% e 154% por 48 horas. Embora seja significativa ($p < 0,05$), a magnitude do tratamento após o aumento com o controle de TPM pode parecer ser de pouco interesse. TPM-02/CoQ produziu aumentos de CoQ na pele médios em relação ao controle de CoQ de 728% e de 512% após 24 e 48 horas, respectivamente.

Os níveis médios de CoQ10 na pele foram aumentados significativamente ($p < 0,05$) (1513%) por TPM-02/CoQ após 24 horas se comparados ao Nivea Visage®, que não elevou significativamente os níveis de CoQ10 na pele acima daqueles observados nas outras formulações de controle.

30 Conclusão

A formulação de TPM/etanol intensificou a solubilidade e a absorção subsequente de CoQ10 através da pele, elevando significativamente os níveis de CoQ10 na pele

e no plasma em comparação às formulações de controle que incluem uma fonte cosmética comercialmente disponível de CoQ10. A formulação de compostos com uma formulação de TPM/etanol de acordo com a invenção tem um potencial enorme para a aplicação e a absorção tópica de moléculas conhecidas por ter uma biodisponibilidade oral fraca, especificidade da pele ou efeitos colaterais adversos que se manifestam durante a digestão.

Exemplo 4

10 Uma formulação contendo insulina foi preparada conforme definido na descrição acima. Os detalhes da formulação são tal como segue:

| Ingrediente | TPM-02/Insulina |
|--|----------------------|
| Insulina | 60 unidades/g de gel |
| Uma mistura de tocoferilas fosforiladas (TPM) contendo TP:T ₂ P em uma razão de 2:1. TP refere-se ao éster de monofosfato de α -tocoferila e T ₂ P refere-se ao fosfato de di-tocoferila. | 2% |
| Etanol | 30% |
| Carbomer 934 | 1% |
| Água | qs até 100% |

Exemplo 5

15 Este exemplo investiga a aplicação transdermal da insulina formulada com TPM.

| | | |
|---|----|--|
| COMPONENTES FORMULAÇÃO | DA | LISPRO, análogo humano da insulina (Eli Lilly) Insulina Bovina (Sigma) 3-[¹²⁵ I]iodotirosila A14), insulina humana recombinante (Amersham Biosciences, Código IM166, Lote B0602) (¹²⁵ I-insulina) TPM - fosfato de α -tocoferila (TP) misturado e fosfato de di-tocoferila (T ₂ P; 2:1) |
| COMPONENTES FORMULAÇÃO DE DOSAGEM | DA | 32,5 U LISPRO por kg de peso corpóreo 10 U de insulina bovina por kg de peso corpóreo ¹²⁵ I-insulina (humana recombinante; 400 nCi) por rato 2% de formulação de TPM |
| Experiências 1 a 3 ESPECIFICAÇÕES DO MODELO ANIMAL | | Ratos Sprague-Dawley Sexo: masculino Faixa de peso corpóreo: 220-450g Idade: 10-12 semanas |
| Experiência 4 MODELO ANIMAL | | Porcos |

Quatro experiências separadas foram realizadas para demonstrar independentemente a aplicação transdermal da

insulina utilizando a formulação de TPM após a administração tópica. A TPM foi formulada com insulina bovina, um análogo da insulina que age rapidamente (LISPRO) ou uma insulina humana recombinante rádio-rotulada. A aplicação transdermal bem-sucedida foi avaliada pelos aumentos nos níveis de insulina no plasma, a detecção da radioatividade subcutânea ou níveis de glicose no sangue diminuídos após uma carga de glicose.

Experiência 1: Níveis Crescentes de Insulina no Plasma

10 A região dorsal da pele dos ratos Sprague-Dawley machos (220-300 g) foi raspada sob anestesia leve (éter) no dia antes da experiência. Quando adormecidos, os ratos foram pesados a fim de calcular a dose de nembutal e a formulação de tratamento requerida para cada rato. Os ratos jejuaram até 15 a manhã seguinte (~16 horas) com acesso livre à água.

Os ratos foram anestesiados na manhã seguinte e foram mantidos sob anestesia durante a experiência. A formulação de teste continha 2% de TPM, insulina bovina (3U/100 µl; Sigma), etanol (30%) e carbômero (1%), compostos com água. Os ratos receberam uma dose final de insulina de 10 U/kg de peso corpóreo. O grupo de controle recebeu a mesma formulação contendo TPM mas sem a insulina. A formulação de Controle (n = 2) e de TPM-Insulina (n = 2) foi topicamente aplicada e massageada na pele com um dedo coberto com luva. O 20 soro foi coletado 1, 2, 3, 4 e 6 horas após a administração.

Um imunoensaio radioativo de competição (Linco Research Inc.) específico para a insulina bovina foi utilizado para medir a quantidade de insulina presente nas amostras de soro.

30 Experiência 2: Detecção da Absorção Transdermal de Insulina Utilizando Sondas Radioativas

Ratos Sprague-Dawley (300-450 g) foram preparados para a administração tópica das formulações tal como a

experiência 1. Os ratos jejuaram até a manhã seguinte (~16 horas) com acesso livre à água.

A insulina humana recombinante contendo um rádio-
rótulo (^{125}I -Insulin, Amersham Biosciences) foi formulada com
5 2% de TPM, 30% de etanol, 1% de carbômero e água para formar
um gel (TPM- ^{125}I -Insulina). A TPM- ^{125}I -Insulina foi aplicado
topicamente (conforme descrito acima) em uma dose de ~400 nCi
por rato (n = 4). Os ratos de controle (n = 5) receberam uma
10 formulação sem TPM, a fim de desempenhar o papel da TPM na
absorção transdermal. Os ratos foram abrigados
individualmente após a aplicação com acesso livre a alimento
e à água. Após cinco horas, os ratos foram sacrificados e os
órgãos removidos, pesados e colocados em frascos de
cintilação para determinar a quantidade total de
15 radioatividade em cada órgão. A pele foi lavada para remover
qualquer ^{125}I -Insulina restante na superfície da pele.

Experiência 3: Diminuição da Glicose no Sangue Utilizando a Insulina Transdermal

Ratos Sprague-Dawley (220-300 g) foram preparados
20 para a administração tópica das formulações tal como a
Experiência 1. Os ratos jejuaram até a manhã seguinte (~16
horas) com acesso livre à água.

O análogo humano à insulina que age rapidamente,
LISPRO (Eli Lilly), foi formulado com 2% de TPM, 30% de
25 etanol, 1% de carbômero e água para formar um gel (TPM-
LISPRO). O grupo de tratamento (n = 15) recebeu uma aplicação
tópica de TPM-LISPRO (dose de 32,5 U de LISPRO/kg de peso
corpóreo) trinta minutos antes da carga de glicose para
esperar o tempo para que LISPRO caísse na circulação
30 sistêmica. O grupo de controle (n = 15) recebeu uma
formulação sem LISPRO. Glicose (30% peso/volume) foi injetada
IP a uma dose de 2 g/kg de peso corpóreo (2 ml por 300 g de
rato).

Os ratos foram mantidos sob anestesia (nembutal) durante toda a experiência e a glicose no sangue foi medida da cauda utilizando um Medisense Optium Blood Glucose Monitor (Abbott). O nível de glicose no sangue foi medido cinco minutos após a carga de glicose e cinco minutos mais tarde. A glicose no sangue foi então medida a cada dez minutos por ~2-2,5 horas. Os níveis de glicose no sangue medidos imediatamente antes da carga de glicose foram subtraídos de todos os valores subseqüentes para determinar a mudança da glicose no sangue para cada rato durante a experiência. A mudança média de glicose no sangue foi calculada para cada ponto de tempo e foi traçada (Figura 3). Uma vez que ratos não-diabéticos foram utilizados neste estudo, a eficácia de TPM-LISPRO foi julgada como uma redução no pico de glicose no sangue em relação aos animais do controle.

A área sob a curva foi calculada para ratos individuais e os grupos da população foram comparados utilizando o teste T de Student.

Experiência 4: Diminuição da Glicose no Sangue Utilizando a Insulina Transdermal

Oito porcos com dois cateteres cirurgicamente elaborados foram preparados pelo menos cinco dias antes do estudo. Os porcos foram treinados para consumir a sua alimentação às 15:00 horas de modo que ficassem aclimatados a um jejum durante a noite. O projeto experimental era uma única reversão com os dois tratamentos que são o gel TPM-02 que contém a insulina ou o gel TPM-02 sem insulina. As infusões intravenosas (IV) foram separadas por pelo menos um dia. No dia de infusão, os porcos foram sangrados a cada quinze minutos por uma hora para obter concentrações basais de glicose no sangue antes da aplicação dos géis. Após trinta minutos, uma infusão de glicose (0,33 g/kg por hora) e xilazina (0,033 mg/kg por hora) foi iniciada e amostras de

sangue foram tiradas durante outras três horas. O sangue foi analisado imediatamente para a glicose utilizando um Glicômetro. Durante o estudo, os cateteres em um porco perderam a desobstrução e desse modo somente sete porcos incorporaram o estudo. Além disso, em um dia de sangramento (tratamento com insulina), o cateter de amostragem em um porco perdeu a desobstrução durante a infusão. Portanto, o número de dias de sangramento para o controle e os porcos tratados com insulina foi de sete e seis, respectivamente.

Os dados de glicose no sangue foram analisados utilizando REML com efeitos fixos incluindo o tratamento (controle ou insulina) e o tempo de amostragem de sangue, sendo que o modelo aleatório incluía o porco e o dia de sangramento. Além disso, foi calculada a média de glicose no sangue durante o período de pré-tratamento e nas últimas duas e quatro amostras. Esses dados também foram analisados utilizando REML com efeitos fixos que são o tempo de sangramento (tanto antes quanto depois da aplicação do gel e da infusão) sendo que o modelo aleatório incluía o porco e o dia de sangramento. Para estas últimas análises, os dados foram submetidos à transformação de registro.

Resultados e Discussão

Experiência Piloto 1: Aumento dos Níveis de Insulina no Plasma

Em uma experiência experimental, a aplicação tópica de TPM-insulina podia aumentar os níveis de insulina de soros no sangue (Figura 3). Em ambos os animais tratados, o aumento nos níveis de insulina dos soros atingiram o pico quatro horas após o tratamento. Os níveis de insulina em animais do controle diminuíram durante este período ou não atingiram níveis similares aos dos animais tratados. O pequeno número de animais utilizado nesta experiência piloto significa que a avaliação estatística não é possível; no entanto, uma

tendência positiva para a absorção transdermal bem-sucedida é evidente, garantindo um exame adicional em experiências maiores.

Experiência 2: Detecção da Absorção de Insulina Transdermal

5 Utilizando Sondas Radioativas

Tendo sido obtidas evidências positivas dos níveis aumentados de insulina nos soros em uma experiência experimental, foi procurado demonstrar conclusivamente a absorção transdermal da insulina formulada com TPM. Para que
10 isto fosse possível, a TPM foi formulada com uma forma de insulina rádio-rotulada, com o objetivo de utilizar a sua deterioração radioativa para monitorar a absorção transdermal da insulina "quente" e a distribuição subsequente (se existente) no rato. Os resultados mostram que a TPM poderia
15 dirigir com sucesso a absorção transdermal de ¹²⁵I-insulina (Figura 2). Os níveis de radioatividade detectados dentro da pele no sítio de aplicação foram significativamente elevados ($p < 0,001$) em comparação com os animais do controle. Uma vez que a superfície da pele de cada rato foi lavada, esta
20 radioatividade fica presente dentro das camadas mais profundas da pele. De um modo marcante, a gordura subcutânea diretamente abaixo da área de aplicação continha níveis significativamente aumentados ($p < 0,05$) de radioatividade se comparados aos controles, demonstrando conclusivamente a
25 capacidade da TPM de dirigir a absorção da insulina através da pele ao tecido subjacente.

Exemplo 3: Diminuição da Glicose no Sangue Utilizando a Insulina Transdermal.

Tendo demonstrado a absorção transdermal bem-sucedida da insulina quando formulada com TPM, foi procurado
30 examinar se a molécula aplicada poderia eficazmente cair na circulação sistêmica para abaixar a glicose no sangue. Os ratos em jejum foram submetidos a um teste de tolerância à

glicose trinta minutos após a aplicação tópica de TPM-LISPRO e a glicose no sangue foi medida nos intervalos subsequentes (Figura 4). Os níveis de glicose no sangue foram significativamente reduzidos ($p < 0,02$) nos animais tratados com a TPM-LISPRO comparados aos controles, demonstrando a aplicação transdermal e a atividade subsequente de LISPRO transportado. A TPM pode, portanto, transportar moléculas grandes e ativas, tal como a insulina, através da pele.

Experiência 4: Diminuição da Glicose no Sangue Utilizando a Insulina Transdermal

Este estudo foi expandido ao estudo dos ratos nos quais os testes de tolerância à glicose mostraram que a formulação transdermal de insulina penetra na pele e fica biodisponível. Isto foi avaliado em porcos com um teste de tolerância à glicose IV utilizando TPM-02/Insulina.

Os métodos foram refinados ao substituir os testes de glicose orais iniciais que não funcionaram conforme previsto, com dosagem IV de glicose. Além disso, a xilazina (um produto químico que inibe a insulina de ser liberada no pâncreas) foi co-infundida com glicose.

O efeito estatístico total de TPM-02/Insulina foi altamente significativo ($p < 0,005$). O efeito mais óbvio pareceu estar sobre a última parte de infusão quando a glicose no sangue tinha alcançado o platô. No platô, o aumento da glicose no sangue era significativamente mais baixo nos porcos que receberam a preparação transdermal de insulina, o que representa um incremento marcante no controle da glicemia. Os dados indicam que a insulina foi absorvida transdermalmente.

A infusão simultânea de glicose e de um inibidor da secreção de insulina tal como a xilazina parece ser um sistema modelo bom para medir a aplicação transdermal de insulina. Trabalhos adicionais devem estender a utilização do

atual modelo para investigar o efeito da aplicação transdermal durante um aumento mais abrupto da glicose no sangue e deve estender o tempo de estudo para determinar por quanto tempo a aplicação poderia ser sustentada. Estudos
 5 adicionais também poderiam ser realizados em um sistema modelo apropriado para o alvo (isto é, o ser humano diabético) como o porco diabético com estreptozotocina. Isto é, porcos que foram tratados com a estreptozotocina química, que destrói as células que secretam insulina do pâncreas,
 10 tornando o porco diabético.

Conclusões:

Os resultados apresentados demonstram que os fosfatos de tocoferila misturados (TPM) podem dirigir com sucesso a absorção transdermal de moléculas grandes tais como
 15 a insulina. Os níveis aumentados de insulina foram demonstrados dentro da derme no sítio de aplicação, na gordura subcutânea subjacente e no sangue. De um modo marcante, os testes de tolerância à glicose indicam que a molécula aplicada é ativa e pode diminuir eficazmente a
 20 glicose no sangue. Esta é uma descoberta positiva para os diabéticos, oferecendo a esperança que um método de aplicação de insulina não-invasivo pode se tornar disponível para aliviar o desconforto das injeções diárias.

É proposta a realização de experiências utilizando
 25 células (Franz) de difusão vertical, com pele de porco e de seres humanos, para testar as vazões e a permeabilidade de variantes múltiplos da formulação. Esta técnica permitirá uma otimização mais rápida da formulação de TPM-insulina.

Exemplo 6

30 Uma formulação contendo atropina foi preparada conforme definido na descrição acima. Os detalhes da formulação são tal como segue:

| Ingrediente | TPM- |
|-------------|------|
|-------------|------|

| | |
|--|-------------|
| | 02/atropina |
| Fosfato de atropina | 1% |
| Uma mistura de tocoferilas fosforiladas (TPM) contendo TP:T ₂ P em uma razão de 2:1. TP refere-se ao éster de monofosfato de α -tocoferila e T ₂ P refere-se ao fosfato de di-tocoferila. | 2% |
| Etanol | 30% |
| Carbomer 934 | 1% |
| Água | qs até 100% |

Exemplo 7

Vesículas de TPM contendo uma mistura de éster de monofosfato de α -tocoferila (TP) e fosfato de di-tocoferila (T₂P) em uma razão de 2:1 foram expostas a sucos gástrico e intestinal simulados para determinar se as formulações entéricas da presente invenção poderiam suportar as condições do tubo digestivo.

As vesículas foram preparadas com 2% de TPM incluindo a tintura fluorescente Rhodamine 6G e uma análise da distribuição da população de vesículas foi feita com a classificação de células ativadas por fluorescência (FACS).

Os sucos gástrico e intestinal simulados foram preparados de acordo com a US Pharmacopoeia. O suco gástrico era uma solução ácida da enzima pepsina, ao pH 1,2. O suco intestinal foi preparado com o pó de pancreatina composto em um tampão de fosfato ao pH 6,8.

As vesículas foram expostas a ambos os sucos separadamente. A exposição ao suco gástrico simulado criou vesículas e/ou agregados de vesículas maiores. A exposição ao suco intestinal simulado não teve quase nenhum efeito na aparência das vesículas, e as mesmas mantiveram a distribuição de tamanho original.

Exemplo 8

A formulação contida foi preparada a partir dos complexos de TPM conforme definido na descrição acima para examinar se os complexos de TPM formavam vesículas. Os detalhes da formulação são tal como segue:

| Ingrediente | % em peso/peso |
|--|----------------|
| Mistura de fosfato de tocoferila de ácido lauril imino dipropiônico (TPM) contendo TP:T ₂ P em uma razão de 2:1. TP refere-se ao éster de monofosfato de α-tocoferila e T ₂ P refere-se ao fosfato de di-tocoferila. | 3,2% |
| Etanol | 30% |
| Água | qs até 100% |

As vesículas foram formadas de acordo com esta formulação.

A palavra 'que compreende' e formas da palavra 'que compreende' conforme utilizadas nesta descrição não limitam a invenção reivindicada para excluir nenhum variante ou adição.

Modificações e incrementos da invenção ficarão facilmente evidentes aos elementos versados na técnica. Tais modificações e incrementos devem estar enquadrados dentro do âmbito da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. VEÍCULO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLOGICAMENTE ATIVOS, caracterizado pelo fato de compreender um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, 5 água e um ou mais derivados e/ou derivados de di- e/ou mono-fosfato (do agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos.

2. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender álcoois C₁-C₄, polióis 10 e polímeros dos mesmos que são selecionados do grupo que consiste em metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol e glicóis, ou as combinações destes.

3. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o álcool C₁₋₄ é o etanol.

15 4. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos estão presentes em uma quantidade de 0,5 a 50%, de 5 a 40% ou de 10 a 30%.

20 5. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender um ou mais derivados de di-fosfato do (agente de transferência de elétrons).

25 6. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender uma combinação de um ou mais derivados de di-fosfato do (agente de transferência de elétrons) e um ou mais derivados de mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons).

30 7. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o derivado de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) é um éster de fosfato de agentes de transferência de elétrons em que o fosfato é orto-fosfato ou piro-fosfato di- ou mono-substituído por agentes de transferência de elétrons.

8. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que o derivado de di- e/ou mono-fosfato (do agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos são selecionados do grupo que consiste em derivados de fosfato de hidróxi cromanos, derivados de fosfato de quinóis que são as formas reduzidas do agente de transferência de elétrons K1 e ubiquinona, derivados de fosfato de hidróxi carotenóides, derivados de fosfato de calciferol e derivados de fosfato de ácido ascórbico.

9. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que os derivados de fosfato de hidróxi cromanos são selecionados do grupo que consiste em derivados de alfa, beta, gama e delta fosfato de tocol em formas enantioméricas e racêmicas.

10. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o derivado de fosfato de tocol é um derivado de fosfato de tocoferila ou um derivado de fosfato de tocotrienol.

11. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o derivado de fosfato de tocol é selecionado do grupo que consiste em derivados de fosfato de di-tocoferila, derivados de di-fosfato de di-tocoferila, derivados de fosfato de di-tocotrienol, derivados de fosfato de mono-tocoferila, derivados de di-fosfato de mono-tocoferila e derivados de fosfato de mono-tocotrienila.

12. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o derivado de fosfato de tocol é um derivado de fosfato de di-tocoferila.

13. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o derivado de fosfato de tocol é uma combinação de um derivado de fosfato de di-tocoferila e de um derivado de fosfato de mono-tocoferila.

14. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a razão entre o fosfato de

mono-tocoferila e o fosfato de di-tocoferila é de 4:1 a 1:4 ou 2:1.

15. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o derivado de di- e/ou mono-
5 fosfato (do agente de transferência de elétrons) reage com um ou mais agentes de complexação para formar um complexo.

16. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o agente de complexação é
10 selecionado do grupo que consiste em tensoativos anfotéricos, tensoativos catiônicos, aminoácidos que têm grupos funcionais nitrogênio e proteínas que contêm aminoácidos que têm grupos funcionais nitrogênio.

17. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o agente de complexação tem a
15 fórmula (II):



(II)

em que

20 R_7 é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{6-22} opcionalmente interrompida por carbonila; e

R_8 e R_9 são selecionados independentemente do grupo que consiste em H, CH_2COOX , $CH_2CHOHCH_2SO_3X$, $CH_2CHOHCH_2OPO_3X$, CH_2CH_2COOX , CH_2COOX , $CH_2CH_2CHOHCH_2SO_3X$ ou $CH_2CH_2CHOHCH_2OPO_3X$ em que X é H, Na, K ou alcanolamina,
25 contanto que R_8 e R_9 não sejam H e quando R_7 for RCO, então R_8 será NCH_3 e R_9 é $(CH_2CH_2)N(C_2H_4OH)-H_2CHOPO_3$ ou R^8 e R^9 formarão juntos $N(CH_2)_2N(C_2H_4OH)CH_2COO$.

18. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o agente de complexação é a
30 arginina, lisina ou ácido lauril imino dipropiônico.

19. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o derivado de fosfato do

agente de transferência de elétrons ou o complexo do mesmo está presente em uma quantidade de até 11%, de 1 a 11% ou de 1 a 3%.

5 20. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a água está presente em uma quantidade de 50 a 99%, de 60 a 95% ou de 70 a 90%.

21. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de estar na forma de vesículas.

10 22. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o diâmetro das vesículas é de 50 a 10.000 nm, de 100 a 500 nm ou de 300 a 500 nm.

23. VEÍCULO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que as vesículas encapsulam parcial ou completamente o composto biologicamente ativo.

15 24. USO DE UM OU MAIS ÁLCOOIS C_1-C_4 , POLIÓIS E POLÍMEROS DOS MESMOS, ÁGUA E UM OU MAIS DERIVADOS DE DI- E/OU MONO-FOSFATO DO AGENTE DE TRANSFERÊNCIA DE ELÉTRONS OU COMPLEXOS DOS MESMOS, caracterizado pelo fato de servir para a manufatura de um veículo para a administração de compostos
20 biologicamente ativos.

25 25. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO VEÍCULO, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

combinação de um ou mais derivados de di- e/ou
25 mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos com um ou mais álcoois C_1-C_4 , polióis ou polímeros dos mesmos; e

adição de água à combinação da etapa (a).

30 26. FORMULAÇÃO, caracterizada pelo fato de compreender um composto biologicamente ativo e um veículo que compreende um ou mais álcoois C_1-C_4 , polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos

mesmos.

27. FORMULAÇÃO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que o composto biologicamente ativo é um produto farmacêutico ou um derivado de fosfato do mesmo.

28. FORMULAÇÃO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o produto farmacêutico é selecionado do grupo que consiste em vitaminas, fitoquímicos, agentes cosméticos, nutracêuticos, hormônios, peptídeos, polipeptídeos, proteínas e ácidos nucleicos.

29. FORMULAÇÃO, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o produto farmacêutico é selecionado do grupo que consiste em um neuroléptico, analgésico narcótico, agente antiinflamatório, anticâncer, anti-histamínico, antiangina, antidislipidêmico, antidiabético e análogo de hormônio.

30. FORMULAÇÃO, de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o produto farmacêutico é selecionado do grupo que consiste em co-enzima Q, hormônio paratiróide humano, insulina, peptídeo similar a glucagônio, morfina, oxicodona, elastina, retinol e colágeno.

31. FORMULAÇÃO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que o composto biologicamente ativo está presente em uma quantidade de até 5%, de 0,5 a 3% ou de 0,5 a 2%.

32. FORMULAÇÃO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente outros excipientes.

33. FORMULAÇÃO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que os excipientes são selecionados do grupo que consiste em solventes, espessantes ou agentes geleificantes, tensoativos, tampões, emolientes, adoçantes, desintegradores, flavorizantes, corantes,

conservantes, fragrâncias, eletrólitos e polímeros com película de formação de espuma.

5 34. FORMULAÇÃO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que os excipientes estão presentes em uma quantidade de até 5%.

10 35. MÉTODO DE PREPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO, conforme definido na reivindicação 26, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de combinação de um composto biologicamente ativo com um veículo que compreende um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos.

15 36. MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLOGICAMENTE ATIVOS, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de combinação do composto biologicamente ativo com um veículo que compreende um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos, água e um ou mais derivados de di- e/ou mono-fosfato do (agente de transferência de elétrons) ou complexos dos mesmos.

20 37. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o composto e o veículo biologicamente ativos são administrados por meio de administração parenteral, enteral, oral, tópica, transdermal, oftalmológica, retal, vaginal, intranasal ou intrapulmonar.

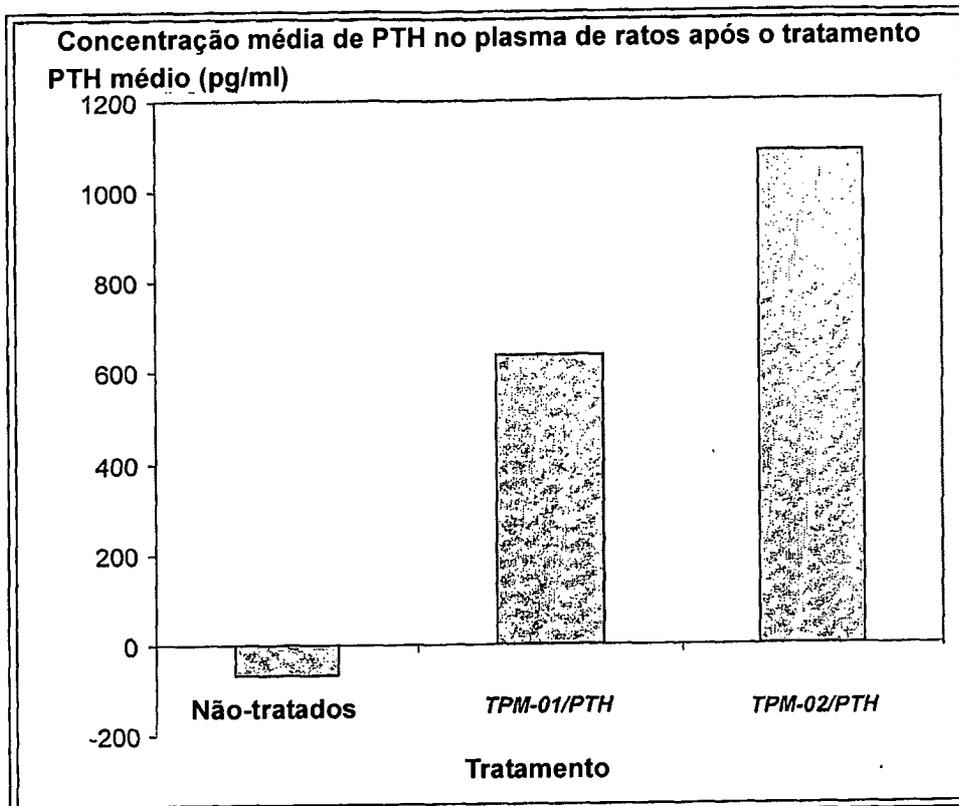


Fig. 1

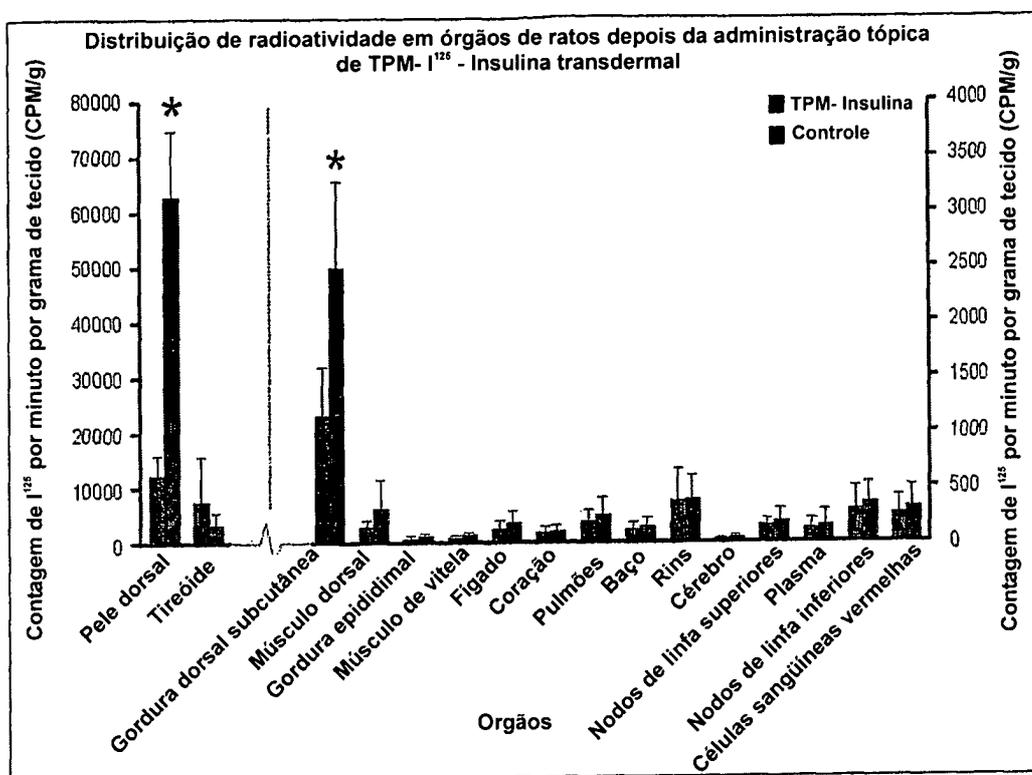


Fig. 2

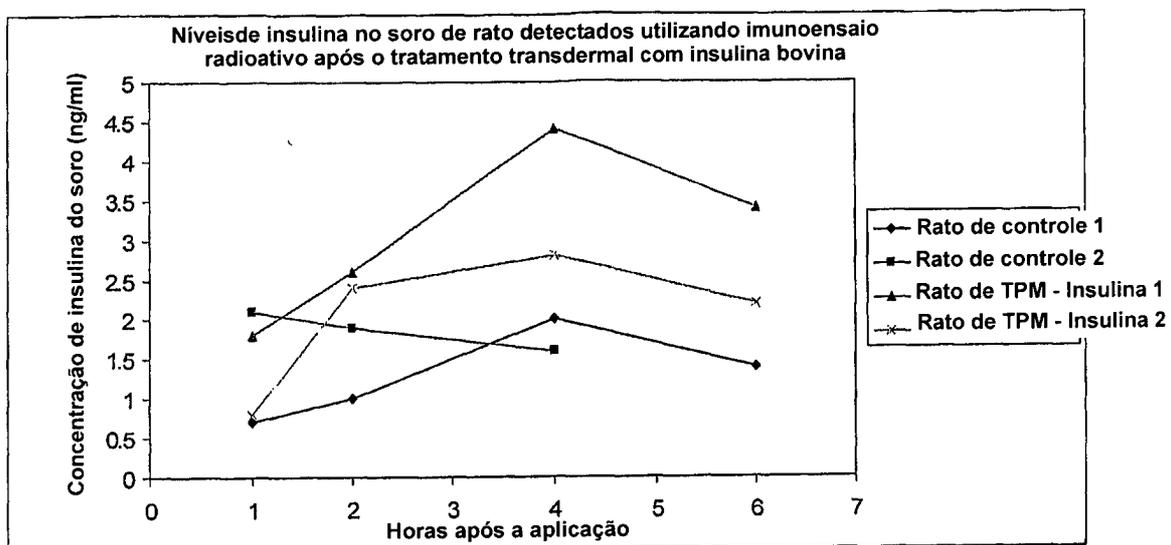


Fig. 3

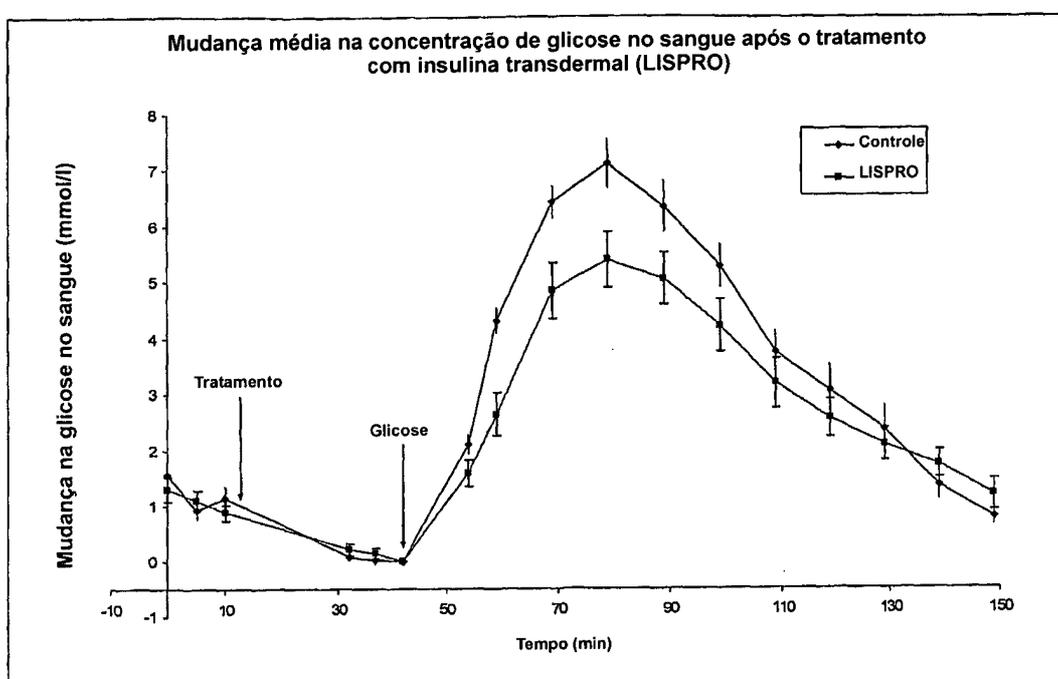


Fig. 4

RESUMO

VEÍCULO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS
BIOLOGICAMENTE ATIVOS, USO DE UM OU MAIS ÁLCOOIS C₁-C₄,
POLIÓIS E POLÍMEROS DOS MESMOS, ÁGUA E UM OU MAIS DERIVADOS
5 DE DI- E/OU MONO-FOSFATO DO AGENTE DE TRANSFERÊNCIA DE
ELÉTRONS OU COMPLEXOS DOS MESMOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO
DO VEÍCULO, FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO,
MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOLOGICAMENTE ATIVOS

A invenção refere-se a um veículo para a
10 administração biológica de compostos ativos que compreendem
um ou mais álcoois C₁-C₄, polióis e polímeros dos mesmos,
água e um ou mais derivados de di e/ou mono-(agente de
transferência de elétrons)fosfato ou complexos dos mesmos. O
veículo pode ser usado na administração biológica de
15 compostos ativos, particularmente farmacêuticos, incluindo
agentes cosméticos.