

(11) *Número de Publicação:* **PT 711151 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

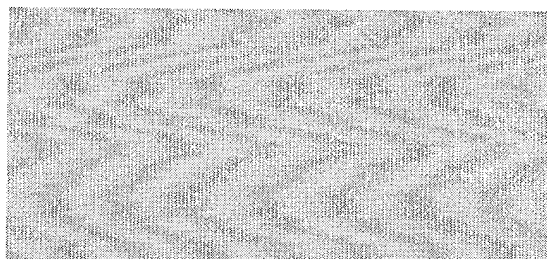
A61K009/14 A A61K031/12 B
A61K009/00 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1994.08.09	(73) Titular(es): KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT KNOLLSTRASSE 32 D-67061 LUDWIGSHAFEN DE
(30) Prioridade: 1993.08.12 DE 4327063	
(43) Data de publicação do pedido: 1996.05.15	(72) Inventor(es): KIRSTEN WESTESEN BRITTA SIEKMANN DE SE
(45) Data e BPI da concessão: 2000.05.03	(74) Mandatário(s): MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO 201, 3º AND./ESQ. 1070 LISBOA PT

(54) Epígrafe: PARTÍCULAS COM PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS MODIFICADAS SUA PREPARAÇÃO E SUAS UTILIZAÇÕES

(57) Resumo:



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA

Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3

Linha azul: 01 888 10 78

Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66

E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☒	MOD. UTIL. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 711151 (11)					DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)

REQUERENTE (71)

(NOME E MORADA)

KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Knollstrasse 32, D-67061 Ludwigshafen, ALEMANHA

CÓDIGO POSTAL _____

INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72)

KIRSTEN WESTESEN, BRITTA SIEKMANN

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)

DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO
12-08-93	ALEMANHA	4327063

FIGURA (para interpretação do resumo)

EPIGRAFE (54)

"PARTÍCULAS COM PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS MODIFICADAS, SUA PREPARAÇÃO E SUAS UTILIZAÇÕES"

RESUMO (max. 150 palavras) (57)

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

COLAR FIGURA



DESCRIÇÃO

Partículas com propriedades físico-químicas modificadas, sua preparação e suas utilizações

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A presente invenção situa-se na área da administração de formas e sistemas de distribuição para fármacos, vacinas e outros agentes biologicamente activos, tais como herbicidas, pesticidas, insecticidas, fungicidas, fertilizantes, vitaminas, aditivos de nutrição e cosméticos. Mais especificamente, a invenção refere-se a partículas que compreendem uma fase interior de ubidecarenona ou de outras substâncias pouco solúveis em água, caracterizada pelo facto de estas substâncias, que são sólidas e principalmente cristalinas à temperatura ambiente na fase em massa, se encontrarem principalmente presentes nas partículas num estado físico amorfo, de preferência líquido, por exemplo, sob a forma de uma massa fundida superarrefecida, daqui em diante referida como partículas de massas fundidas super-arrefecidas (PSM); a finas dispersões de PSMs num meio de dispersão de líquidos farmaceuticamente aceitáveis, de preferências meios aquosos; bem como ao método de fabrico e uso dessas partículas e dispersões como sistemas de distribuição para administração por via parentérica, entérica, peroral, oral, nasal, pulmonar, oftálmica, mucósica ou (trans)dérmica de agentes bioactivos pouco solúveis em água, em particular, fármacos; e ao seu uso em produtos cosméticos, alimentares e agrícolas.

TÉCNICA ANTERIOR

Numerosas substâncias bioactivas pouco solúveis em água, por exemplo fármacos, se encontram presentes como materiais sólidos, em particular como materiais cristalinos em massa à temperatura ambiente, principalmente na forma de pós fracamente molháveis com tamanhos de grão na gama de micro- e milímetro de tamanho. Em muitos casos, os fármacos que partilham estas propriedades exibem uma fraca



biodisponibilidade, em particular com a administração peroral. A biodisponibilidade é definida como a velocidade e a extensão de absorção de um agente bioactivo para dentro do compartimento sanguíneo e da distribuição para o seu campo de acção. A baixa velocidade de absorção de substâncias pouco solúveis em água, em particular de substâncias lipofílicas do tracto gastrointestinal (GIT) é, em geral, atribuída à fraca solubilidade destas substâncias e à sua fraca molhabilidade nos fluidos gastrointestinais. As substâncias bioactivas industrialmente fabricadas têm, em geral, tamanhos de partículas superiores a 1 μm uma vez que são, de preferência, processadas a partir de materiais mais brutos por trituração mecânica, tal como moagem e micronização. Nalguns casos, é aplicada a precipitação a partir de dissolventes orgânicos. Sjöström et al. (Sjöström B., Kronberg B., Carlfors J., J. Pharm. Sci. 82 (1993) 579-583) descreve o fabrico de partículas de fármacos submicrónicas por precipitação em dissolvente contendo emulsões o/w. O método é baseado no uso de dissolventes orgânicos potencialmente prejudiciais, tais como o tolueno e hidrocarbonetos clorados. Do ponto de vista técnico, é virtualmente impossível remover completamente os dissolventes do produto para que as partículas de fármaco sólidas contenham resíduos de dissolvente que apresentem um risco toxicológico. Além disso, o uso de dissolventes orgânicos voláteis e inflamáveis requer precauções especiais no que respeita à segurança de fabrico.

A injeção directa na corrente sanguínea (num veículo aquoso) não é possível com muitos fármacos, devido à fraca solubilidade aquosa destas substâncias. O tamanho das partículas/agregados de fármaco suspensas, pouco solúveis em água, é em geral demasiado grande para a administração intravenosa, uma vez que excede o diâmetro dos vasos capilares sanguíneos mais pequenos, levando assim ao bloqueio dos vasos capilares e à embolia.

No caso da administração extravasal dos fármacos sólidos com o objectivo de uma acção sistémica do fármaco, o processo de dissolução da substância pode tornar-se a fase de limitação da velocidade de absorção, podendo assim levar a uma fraca biodisponibilidade. É do conhecimento comum que a taxa de dissolução de uma substância é afectada, inter alia, pelo seu tamanho de partículas, pela sua molhabilidade

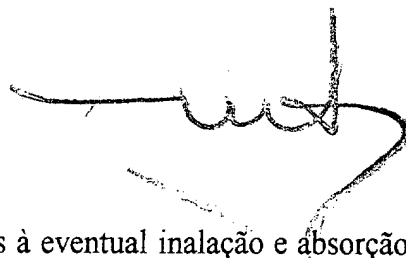


e com as substâncias cristalinas também pela energia requerida para ultrapassar as forças de treliça. Pode por isso deduzir-se que a biodisponibilidade dos agentes bioactivos pouco solúveis em água pode, em princípio, ser aumentada através das três manipulações tecnológicas seguintes:

- redução do tamanho das partículas,
- hidrofilição das superfícies das partículas para aumentar a molhabilidade em meios aquosos, e
- redução da cristalinidade da substância.

Por exemplo, o aumento da biodisponibilidade depois da administração peroral devido ao aumento da taxa de dissolução por micronização foi descrito para a digoxina (Shaw, T. R. D., Carless, J. E., *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 7 (1974)269) e para a griseofulvina (Atkinson, R. M., Bedford, C., Child, K. J., Tomich, E. G., *Nature* 193 (1962)588). A micronização é a trituração dos aglomerados em microcristais de um tamanho entre 1 e 30 μm por meio de um equipamento de trituração apropriado, tal como, moinhos de vibração, moinhos de energia de fluidos e moinhos coloidais. As substâncias micronizadas podem, contudo, exibir problemas de molhabilidade, por exemplo, devido à aerofilização durante o processo de moagem. A molhabilidade reduzida contra-actua em relação à taxa de dissolução aumentada que pode ser atingida pela micronização como resultado do tamanho reduzido das partículas, podendo assim levar a uma taxa de dissolução reduzida.

Uma outra redução da gama de tamanho de micrómetro para a gama de tamanho de nanómetro, por exemplo, a fim de aumentar ainda a biodisponibilidade ou tornar possível a administração parentérica, em particular, a administração intravenosa, não é praticamente factível com o equipamento convencional usado para a micronização ou requer um esforço tecnológico tremendo, sendo por isso extremamente dispendioso e, em muitos casos ineficaz. Além disso, a redução de pós sólidos para pós de tamanho submicrónico pode acarretar grandes dificuldades no manuseamento destes produtos secos, tais como o aumento do risco de explosões de poeiras e problemas de contaminação decorrentes no meio ambiente de fábrica. Além disso, esses sistemas

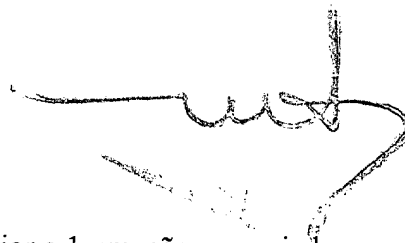


apresentam um risco para a saúde das pessoas expostas à eventual inalação e absorção de materiais bioactivos potentes.

Para muitas aplicações existe, contudo, uma necessidade óbvia de reduzir o tamanho das partículas para a gama do nanómetro. Assim, o tamanho das partículas é um factor importante relativamente à administração parentérica, em particular à administração intravenosa de fármacos. Tal como já se mencionou anteriormente, muitos fármacos lipofílicos não podem ser formulados como soluções aquosas devido à sua baixa solubilidade aquosa. A administração intravenosa de suspensões de substâncias pouco solúveis em água contém o risco de bloqueamento capilar e embolia, uma vez que as partículas suspensas são, em geral, maiores do que os vasos sanguíneos mais pequenos.

Até agora, existem basicamente apenas duas vias possíveis de administrar por via intravenosa esses fármacos lipofílicos. Uma possibilidade consiste em solubilizar o fármaco num meio aquoso através do uso de agentes solubilizantes, tais como agentes tensioactivos e dissolventes orgânicos. Embora o uso destes agentes possa aumentar a solubilidade das substâncias lipofílicas numa extensão tal que possam atingir-se doses terapêuticas, estes sistemas têm algumas desvantagens consideráveis. A administração intravenosa de soluções orgânicas ou alcoólicas está muitas vezes associada à dor e à tromboflebite localizada no sítio da injeção. O uso de elevadas concentrações de agente tensioactivo, que são muitas vezes necessárias para a solubilização, pode causar reacções anafilácticas que incluem o choque anafiláctico não sendo, assim, aconselháveis.

A segunda possibilidade consiste na incorporação de substâncias pouco solúveis em água em sistemas veiculares de fármacos coloidais. Os sistemas veiculares coloidais compreendem, por exemplo, micropartículas e nanopartículas poliméricas, lipossomas, emulsões lipídicas e suspensões lipídicas. Estes agentes veiculares de fármacos são veículos de tamanho predominantemente coloidal, isto é, na gama do tamanho de nanómetro, em que é incorporado o fármaco. Devido às suas características de superfície, estes veículos podem ser dispersos num meio aquoso. Uma vez que o seu



tamanho é - com excepção das micropartículas - inferior a 1 μm , são apropriados para a administração intravenosa.

Os sistemas veiculares de fármacos na gama de tamanho do micrómetro são representados por microesferas que consistem numa matriz polimérica sólida, e microcápsulas em que uma fase líquida ou uma fase sólida é circundada e encapsulada por uma película polimérica. As nanopartículas consistem, tal como as microesferas, numa matriz polimérica sólida, contudo o seu tamanho médio das partículas situou-se na gama do nanómetro. Ambas as micropartículas e as nanopartículas são em geral preparadas quer por técnicas de polimerização por emulsão, quer por técnicas de evaporação do dissolvente. Devido a estes métodos de produção, as micropartículas e as nanopartículas têm o risco de contaminações residuais do processo de produção, tal como os dissolventes orgânicos, tais como hidrocarbonetos clorados, bem como monómeros tóxicos, agentes tensioactivos e agentes reticulantes que podem levar a problemas toxicológicos. Além disso, alguns materiais poliméricos, tais como o ácido poliláctico e o ácido poliláctico-glicólico, degradam-se muito lentamente in vivo, pelo que a administração múltipla poderá levar à acumulação de polímeros associada com efeitos secundários adversos. Outros polímeros, tais como os polialquilcianoacrilatos libertam formaldeído tóxico com a degradação no organismo. Ainda, os agentes veiculares microparticulados não são apropriados para a administração intravenosa devido ao seu tamanho na gama do micrómetro.

Os sistemas veiculares de fármacos para a administração parentérica que se baseiam em lipídios são os lipossomas, emulsões submicrónicas o/w e suspensões lipídicas. Estes sistemas consistem apenas em componentes fisiológicos, reduzindo assim os problemas toxicológicos associados com o agente veicular.

Os lipossomas são estruturas coloidais esféricas em que uma fase aquosa interna está circundada por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas. O uso potencial de lipossomas como sistemas de libertação de fármacos foi descrito, inter alia, nas patentes U.S. Nºs 3 993 754 (concedida em 23 de Novembro de 1976 a Rahmann and Cerny), 4 235 871 (concedida em 25 de Novembro de 1980 a Papahadjopoulos and Szoka) e 4 356 167

(concedida em 26 de Outubro de 1982 a L. Kelly). As principais desvantagens dos lipossomas convencionais são a sua instabilidade quando armazenados, a baixa capacidade de reprodução no fabrico, a baixa eficácia de atracção e o derrame de fármacos.

As emulsões de lípidos para a nutrição parentérica são emulsões de óleo-em-água (o/w) de gotículas submicronizadas de óleos vegetais, tais como óleo de soja, ou triglicéridos de cadeia média dispersos num meio aquoso. As gotículas de óleo líquidas são estabilizadas por meio de uma película interfacial de emulsionantes, predominantemente fosfolípidos. São descritas formulações típicas na Patente Japonesa Nº 55 476/79 concedida em 7 de Maio de 1979 a Okamota, Tsuda e Yokoyama. É descrita a preparação de um fármaco contendo uma emulsão lipídica na WO 91/02517 concedida em 7 de Março de 1991 a Davis and Washington. Devido à elevada capacidade de difusão dos fármacos incorporados na fase oleosa, o fármaco é libertado relativamente depressa do agente veicular em emulsão após a administração na corrente sanguínea. O óleo é degradado em metabólitos não-tóxicos pelo organismo no espaço de várias horas. Existe, contudo, uma certa susceptibilidade destas emulsões lipídicas relativamente à incorporação de fármacos devido à motilidade das moléculas de fármaco dentro da fase oleosa interna, uma vez que as moléculas em difusão podem sair para dentro da película de emulsionante. Isto poderá causar alguma instabilidade que leva à coalescência. Além disso, a solubilidade dos fármacos pouco solúveis em água em óleos vegetais é muitas vezes também relativamente baixa. Estes sistemas de agentes veiculares pode por isso ser usado como um sistema de distribuição de fármaco apenas num número muito limitado de casos.

Existem vários sistemas veiculares microparticulados e nanoparticulados que podem ser caracterizados como suspensões lipídicas. Nestes sistemas de agentes veiculares é dispersa uma fase lipídica sólida sob a forma de micropartículas ou nanopartículas num meio aquoso. As denominadas lipoesferas descritas por Domb e Maniar (Patente U.S. Nº 435 546 depositada em 13 de Novembro de 1989; Pedido de Patente Int. Nº PCT/US90/06519 apresentada em 8 de Novembro de 1990) são descritas como suspensões de microesferas sólidas insolúveis em água formadas por um núcleo



hidrofóbico sólido circundado por uma camada fosfolipídica. Reivindica-se que as lipoesferas proporcionam uma libertação controlada de substâncias encerradas, que é controlada pela camada fosfolipídica. Podem ser preparadas por uma técnica de fusão ou por uma técnica de dissolvente, criando a última problemas toxicológicos no caso de o dissolvente não ser completamente removido.

É descrita uma composição de libertação lenta de gordura ou cera e uma proteína biologicamente activa, péptido ou polipéptido apropriados para administração parentérica em animais na Patente U.S. Nº 895 608 depositada em 11 de Agosto de 1986 por Staber, Fishbein and Cady (EP-A-0 257 368). Os sistemas são preparados por secagem por pulverização e consistem em partículas esféricas na gama de tamanho de micrómetro até 1 000 micra, para que a administração intravenosa não seja possível. O último aplica-se também a micropartículas de cera descritas por Bodmeier et al., (Bodmeier R., Wang J., Bhagwatwar, J. Microencapsulation 9 (1992) 89-98), ou ao ibuprofeno contendo microesferas de álcool cetoesteárico referido por Wong et al. (Wong L. P., Gilligan C. A., Li Wan Po A., Int. J. Pharm. 83 (1992) 95-114). Ambos os sistemas podem ser preparados por dispersão em bruto do lípido fundido, usando um agitador da elevada velocidade.

Numa tentativa de melhorar a absorção intestinal dos fármacos lipofílicos, Eldem et al. (Eldem T., Speiser P., Hincal A., Pharm. Res. 8 (1991) 47-54) prepararam microgrânulos de lípidos por processos de secagem por pulverização e processos de congelação por pulverização. Os microgrânulos são descritos como partículas esféricas sólidas com superfícies lisas. Os lípidos encontram-se presentes no estado cristalino. Devido ao tamanho das partículas na gama do micrómetro, estes microgrânulos não podem ser usados para a administração intravenosa.

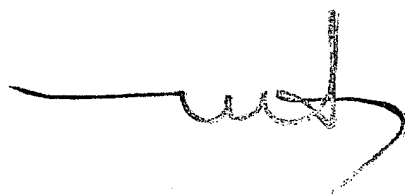
São descritos grânulos de lípidos na gama de tamanho de nanómetro para administração por via peroral de fármacos pouco biodisponíveis, na EP 0 167 825 concedida em 8 de Agosto de 1990 a P. Speiser. Os nanogrânulos representam partículas gordas carregadas com o fármaco sólidas à temperatura ambiente que são suficientemente pequenas para serem persorvidas. A persorção consiste no transporte de partículas intactas através da

mucosa intestinal para dentro da linfa e do compartimento sanguíneo. São descritas por Müller e Lucks na DE 41 31 562 nanoesferas de lípidos sólidas para a administração parentérica. Estas nanoesferas de lípidos sólidas foram registadas como sendo cristalinas (Weyhers H., Mehnert W., Müller R. H., Europ. J. Pharm. Biopharm. 40 Suppl. (1994) 15S). O estado cristalino das nanopartículas de lípidos descrito por Westesen et al. pode ser demonstrado por medições de raios X (Westesen K., Siekmann B., Koch M. H. J., Int. J. Pharm. 93 (1993) 189-199). Todos estes sistemas representam sistemas veiculares. Os materiais de matriz destas partículas veiculares são exclusivamente compostos por lípidos não-bioactivos, farmacologicamente inertes.

Além da aplicabilidade pela via parentérica, o tamanho das partículas é também um parâmetro importante que regula a actividade do sistema reticuloendotelial (RES). Depois da administração intravenosa, as partículas coloidais são, em geral, rapidamente removidas da corrente sanguínea por células do RES, tais como os macrófagos fagocíticos. A velocidade de purificação do sangue pelo RES depende, inter alia, do tamanho das partículas coloidais. As partículas de maiores dimensões são, em geral, purificadas mais rapidamente do que as mais pequenas, pelo que as últimas têm um tempo de circulação mais longo e, deste modo, uma maior probabilidade de o fármaco incorporado atingir o seu alvo.

Uma partícula coloidal pode deixar o sangue basicamente através das duas vias diferentes. Por um lado, isto é possível através da absorção (mediada por receptor) nas células por meio de fagocitose ou pinocitose. Estes processos são semelhantes à absorção pelos macrófagos de RES. Por outro lado, as partículas podem deixar o sistema vascular através das denominadas fenestrações da parede endotelial. Estas fenestrações podem encontrar-se, por exemplo, no fígado, no baço e na medula, mas também nos sítios com inflamação ou em tecidos com tumores. Os diâmetros destas janelas são até 150 nm. A hemorragia através destas fenestrações é de grande importância relativamente ao do fármaco com destino aos sítios extravasculares.

Além do efeito do tamanho das partículas, a velocidade de absorção do RES é, inter alia, regulada pelas características da superfície das partículas coloidais, tais como a

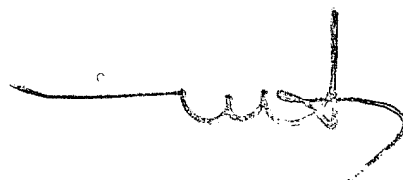


carga de superfície e a hidrofiliçidade da superfície. É em geral aceite que as partículas coloidais deverão ser não carregadas e hidrofílicas, a fim de impedir a absorção de RES. Assim, existe a possibilidade de desviar as partículas coloidais do RES modificando as suas características de superfície, por exemplo, revestindo-a com polímeros (Tröster S. D., Müller U., Kreuter J., *Int. J. Pharm.* 61 (1990) 85).

As propriedades de superfície desempenham também um importante papel relativamente ao processo de dissolução, por exemplo, no GIT depois da administração peroral de substâncias pouco solúveis em água, estando, por isso, relacionadas com a biodisponibilidade. Uma vez que as superfícies apolares são apenas fracamente molhadas em meio aquoso, uma outra tentativa para aumentar a taxa de dissolução de substâncias pouco solúveis em água é, assim, a hidrofilição das superfícies das partículas. Do domínio da tecnologia farmacêutica é sabido que são adicionados agentes tensioactivos apropriados aos pós hidrofóbicos moídos como agentes molhantes a fim de aumentar a molhabilidade. A hidrofilição de superfícies apolares de agentes bioactivos pouco solúveis em água pode ser obtida, *inter alia*, processando estas substâncias com aditivos solúveis em água, tais como a polivinilpirrolidona ou polietilenoglicol em embutimentos “embeddings” de pulverização ou co-precipitados.

Além da redução do tamanho das partículas e do melhoramento da molhabilidade, a biodisponibilidade peroral de um fármaco pouco solúvel em água pode ser aumentada se o fármaco não se encontrar presente num estado cristalino mas num estado físico amorfo. Em geral, as formas amorfas de uma substância exibem uma maior solubilidade e uma dissolução mais rápida do que as suas formas cristalinas, uma vez que a dissolução de substâncias amorfas não requer energia de rede. É sabido, por exemplo, que o agente antibiótico novobiocina só pode ser absorvido do intestino depois da administração da substância amorfa que tenha uma solubilidade dez vezes maior do que o agente cristalino (Mullins J. D., Macek T. J., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* 49 (1960) 245).

A ubidecarenona (6-decaprenil-2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinona; coenzima Q₁₀) é uma quinona endógena. No corpo humano localiza-se em membranas mitocondriais

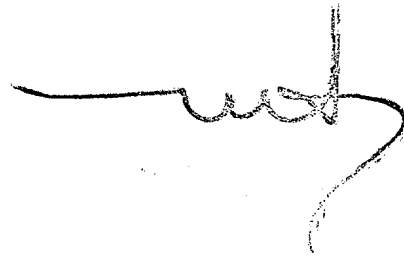


estando envolvida no transporte de electrões na cadeia respiratória. A forma reduzida da molécula é um antioxidante. A ubidecarenona é terapeuticamente usada, inter alia, na cardiomiopatia, em doenças das coronárias e na profilaxia de ataques cardíacos (Folkers K., Littaru G. P., Yamagami T., (Eds.), Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Vol. 6, Elsevier 1991). Devido às suas propriedades gerais de protecção das células em geral e energéticas, a substância é também aplicada como suplemento nutriente para a toma preventiva diária.

A ubidecarenona é cristalina à temperatura ambiente e tem um ponto de fusão de 49° C (Ramasma T., Adv. Lipid Res. 6 (1968) 107). A substância encontra-se à disposição no comércio sob a forma de um pó cor de laranja que consiste em aglomerados de cristais na gama de tamanhos de micrómetro a milímetro. Devido à sua longa cadeia isoprenoide lateral, a molécula é extremamente lipofílica e praticamente insolúvel em água.

A biodisponibilidade da ubidecarenona é, em geral, baixa devido à fraca solubilidade nos fluidos gastrointestinais que causam uma baixa absorção gastrointestinal da substância. Kishi et al. (em Folkers K., Yamamura Y., (Eds.), Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Vol. 4, Elsevier 1984, pag. 131-142) observaram que a biodisponibilidade peroral da ubidecarenona a partir de formas de dosagem sólidas, tais como os comprimidos e grânulos, está relacionada com a taxa de dissolução das preparações. Kanamori et al. (Yakuzaigaku 45 (1985) 119-126) referem também que a biodisponibilidade da ubidecarenona administrada por via peroral depende da forma de dosagem e diminui por ordem de cápsula de gelatina, grânulos e comprimidos.

Podem ser encontradas na literatura de patentes várias formulações diferentes com o objectivo de aumentar a biodisponibilidade da ubidecarenona. Taki e Takahira descrevem na EP 23349 (04.02.81) que a absorção linfática da ubidecarenona administrada por via oral aumenta com a coadministração de ácidos gordos de cadeia longa e monoglicéridos. O aumento da absorção intestinal pela administração de cápsulas contendo soluções (tensioactivas) oleosas de ubidecarenona é referido em diferentes patentes, tais como as WO 8604503 A1 (14.08.86), JP 63188623 A2

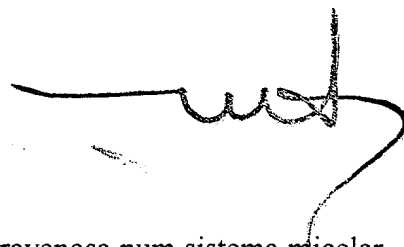


(04.08.88), JP 62067019 A2 (26.03.87), JP 59148735 A2 (25.08.84) e JP 56012309 (06.02.81). A solubilização de ubidecarenona em soluções micelares é descrita nas EP 522433 A1 (13.01.93), WO 8803019 A1 (05.05.88) e JP 59148718 A2 (25.08.84). Ueno et al. (Acta Pharm Nord., 1 (1989) 99-104) falam do aumento da biodisponibilidade peroral através da inclusão de ubidecarenona num complexo com β -ciclodextrinas. É descrita uma formulação semelhante na JP 56109590 A2 (31.08.81). Além disso, é referida a incorporação de ubidecarenona em emulsões para aumentar a absorção intestinal, tal como é descrito, por exemplo, por Yano et al. na EP 494654 A2 (15.07.92).

Para a administração parentérica, em particular para a administração intravenosa, a ubidecarenona tem de ser incorporada num agente veicular, uma vez que não é possível fabricar uma solução aquosa com concentrações terapêuticas de ubidecarenona, devido à sua lipofilicidade. São descritas por Grove and Polzer (DE 3524788 A1, 22.01.87), Sugie et al. (JP 62123113 A2, 04.06.87), bem como Mizushima et al. (JP 60199814 A2 09.10.85), emulsões de óleo de soja estabilizadas com lecitina para a administração intravenosa de ubidecarenona. A JP 63319046 A2 (27.12.88) descreve um veículo de emulsão de óleo de soja revestido por polissacaridos. As concentrações de ubidecarenona que podem ser incorporadas em emulsões são, contudo, limitadas devido à sua relativamente fraca solubilidade da ubidecarenona em óleos vegetais.

São descritas na EP 69399 A2 (12.01.83) preparações de lipossomas de lecitina de ovo e colesterol contendo ubidecarenona. São descritos, por exemplo, nas EP 94692 A1 (23.11.83), JP 60001124 A2 (07.01.85) e JP 63313727 A2 (21.12.88), lipossomas modificados com polissacaridos.

Contudo, a desvantagem de incorporar um fármaco num sistema veicular poderá residir no facto de provocar uma mudança indesejada na farmacocinética da substância devido ao facto de a biodistribuição ser influenciada pela biodistribuição do agente veicular, da sua actividade de RES e da libertação do fármaco do agente veicular. Bogentoft et al. (em Folkers K., Littaru G. P., Yamagami T., (Eds.), Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Vol. 6, Elsevier 1991, pag. 215-224) observaram que a ubidecarenona se

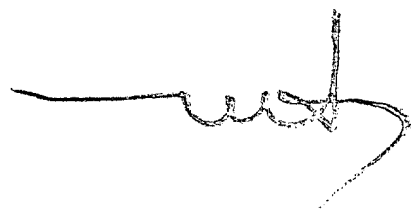


acumula nos órgãos RES quando administrada por via intravenosa num sistema micelar misto ou num veículo de emulsão, respectivamente. Além disso, a solubilidade da substância bioactiva no agente veicular é muitas vezes demasiado baixa para se obterem doses terapêuticas em volumes aceitáveis da formulação. Além disso, têm sido discutidas na literatura os efeitos secundários tóxicos das próprias partículas de agente veicular, inter alia, para emulsões lipídicas parentéricas (Hajri. T. et al., Biochim. Biophys. Acta 1047 (1990) 121-130; Connelly P. W. et al.; Biochim. Biophys. Acta 666 (1981) 80-89; Aviram M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 155 (1988) 709-713; Singh M. et al., J. Parenter. Sci. Technol. 40 (1986) 34-40; Cotter R. et al., Am. J. Clin. Nutr. 41 (1985) 994-1001; Untracht S., Biochim. Biophys. Acta 711 (1982) 176-192).

Do que se disse acima, é evidente que a ubidecarenona é uma substância problemática relativamente às formulações farmacêuticas deste fármaco. Existem, contudo, de longe mais substâncias pouco solúveis em água com problemas de formulação semelhantes. A biodisponibilidade peroral destas substâncias é fraca devido à baixa solubilidade aquosa, sendo a administração intravenosa também problemática devido à falta de formulações intravenosas apropriadas.

OBJECTO DA INVENÇÃO

A presente invenção introduz um novo e melhorado sistema de administração para substâncias bioactivas pouco solúveis em água e fracamente molháveis, em particular para a ubidecarenona, com base em dispersões ou preparações redispersíveis de partículas (coloidais) com tamanhos de micra e, de preferência, de tamanhos de submicra de substâncias pouco solúveis em água que são sólidas, em particular cristalinas à temperatura ambiente na fase em massa, caracterizado pelo facto de a substância dispersa se encontrar principalmente presente num estado físico amorfo, em particular numa massa fundida líquida, por exemplo, uma massa fundida super-arrefecida. Este sistema de administração, que é referido como partículas de massa fundida super-arrefecida (PSMs), tem várias vantagens sobre as formulações

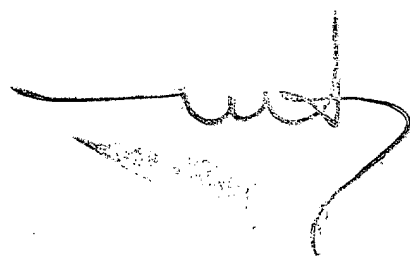


convencionais que derivam, inter alia, do estado fisico modificado da substância nas partículas (coloidais), e proporciona uma melhor biodisponibilidade, bem como para a administração parentérica directa, em particular na administração intravenosa de substâncias bioactivas pouco solúveis em água. O PSM pode também ser empregue como um sistema veicular para agentes bioactivos pouco solúveis em água, em particular, para a administração parentérica. Além disso, a invenção refere-se também a um método para preparar este novo sistema de administração, caracterizado pelo facto de o processo evitar o uso de aditivos toxicológicos, tais como dissolventes orgânicos, por exemplo, hidrocarbonetos clorados, e origina um produto que é fácil de manusear do ponto de vista da segurança, uma vez que se encontra presente sob a forma de uma dispersão num líquido farmacêuticamente aceitável, de preferência em meio aquoso.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a PSMs (coloidais) e às suas dispersões em líquidos farmacêuticamente aceitáveis, a um método para o seu fabrico, bem como ao seu uso como sistema de administração para agentes bioactivos pouco solúveis em água.

Os PSMs são partículas (coloidais) de substâncias pouco solúveis em água, contendo opcionalmente aditivos, finamente dispersos em líquidos farmacêuticamente aceitáveis, de preferência em meio aquoso, caracterizados pelo facto de a substância pouco solúvel em água, por exemplo, a ubidecarenona, que é sólida e principalmente cristalina à temperatura ambiente na fase em massa (também referida como material em massa), se encontrar presente num estado físico modificado nos PSMs e existir, completa ou parcialmente, num estado amorfo, de preferência num estado líquido, por exemplo, sob a forma de uma massa fundida super-arrefecida, a uma temperatura inferior ao ponto de fusão do material em massa, ou à temperatura ambiente, i.e., aproximadamente 20-25° C, ou à temperatura do corpo, i.e., aproximadamente 35-40° C. O material em massa sólido (também denominado matéria prima ou material de partida), que é usado como material de partida para a preparação das partículas de acordo com a presente invenção,

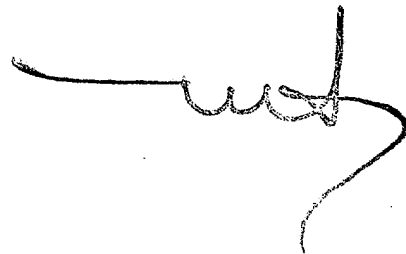


pode ser não-particulado ou particulado, por exemplo, um pó, um precipitado, aglomerados, cristais ou qualquer outra matéria prima sólida normalmente usada.

Uma substância orgânica que esteja no estado físico sólido à temperatura ambiente é, em geral, denominada um sólido. A temperaturas inferiores ao seu ponto de fusão, os sólidos cristalinos formam uma rede cristalina que é caracterizada por uma ordem de átomos ou moléculas tridimensionais. O termo “super-arrefecimento”, que é também denominado “sub-arrefecimento”, significa que não se encontra presente uma substância cristalina sólida num estado cristalino sólido a temperaturas inferiores ao seu ponto de fusão em massa, mas num estado fundido ou semelhante a líquido, que é caracterizado por uma maior distribuição aleatória de átomos ou moléculas, tal como em líquidos. Uma massa fundida super-arrefecida ou sub-arrefecida corresponde assim a um estado amorfo que representa um líquido amorfo. Contudo, o estado físico modificado dos PSMs pode representar, em alternativa, um estado não amorfo mas sólido, tal como o estado vítreo ou vidrado. Uma vez que estes estados físicos amorfos não são ordenados ao contrário do estado cristalino, a dissolução de substâncias amorfas não requer energia cristalina de rede. As substâncias amorfas revelam assim, em geral, uma maior solubilidade do que as suas formas cristalinas.

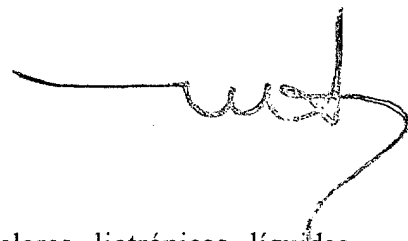
Através da presente invenção é possível transformar substâncias cristalinas num estado físico amorfo, de preferência numa massa fundida super-arrefecida. O estado amorfo pode ser mantido nas partículas da presente invenção durante um período de tempo considerável, que permite o seu uso, por exemplo, como um sistema de administração ou distribuição de fármacos.

Os PSMs da presente invenção têm tipicamente distribuições do tamanho das partículas na baixa gama de tamanhos de micrómetro e na gama de tamanhos de nanómetro, em que o diâmetro médio das partículas é determinado por espectroscopia de correlação fotónica (PCS) variando predominantemente entre 30 e 500 nm. O núcleo das partículas dos PSMs consiste numa ou mais substâncias pouco solúveis em água, que se encontram principalmente presentes num estado amorfo não-cristalino, de preferência sob a forma de uma massa fundida super-arrefecida.



Na EP 0 002 425, Broberg and Evers descreve uma preparação caracterizada pelo facto de, misturando anestésicos locais com um ponto de fusão acima da temperatura ambiente, se formar um óleo homogéneo, i.e., um estado líquido amorfo. Este estado líquido representa um eutético. O estado de uma massa fundida super-arrefecida pode, contudo, ser claramente diferenciado de um eutético. Enquanto que uma massa fundida super-arrefecida pode ser formada por uma substância pura, a formação de um eutético requer uma mistura de, pelo menos, dois componentes. Além disso, estes componentes devem encontrar-se presentes numa certa proporção em peso, claramente definida para formar uma mistura eutética. A mistura eutética funde a uma temperatura abaixo dos pontos de fusão de cada um dos componentes simples, que é definida como a temperatura eutética. Abaixo da temperatura eutética a mistura cristaliza. Uma mistura eutética pode formar uma massa fundida super-arrefecida no caso de não haver qualquer cristalização da mistura eutética abaixo da temperatura eutética. Este estado pode então ser caracterizado como a massa fundida super-arrefecida de um eutético.

O estado característico de uma massa fundida super-arrefecida distingue também as partículas da presente invenção dos sistemas dispersos convencionais para uso farmacêutico. Nas emulsões lipídicas de óleo em água usadas para a nutrição parentérica e como sistemas de agentes veiculares de fármacos intravenosos (Collins-Gold L. C., Lyons R. T., Bartholow L. C., Adv. Drug Deliv. Rev. 5 (1990) 189-208) a fase dispersa representa um óleo farmacologicamente aceitável, sendo assim, líquido. O estado físico da fase dispersa corresponde ao da fase em massa a uma dada temperatura, por exemplo, à temperatura ambiente, e por isso, representa o estado termodinamicamente estável. O mesmo se aplica principalmente às suspensões lipídicas acima mencionadas, tais como as nanopartículas de lípidos sólidas descritas por Westesen et al. (Westesen K., Siekmann B., Koch M. H. J., Int. J. Pharm. 93 (1993) 189-199), em que a diferença em relação às emulsões de lípidos reside no facto de a fase dispersa das suspensões de lípidos estar num estado cristalino sólido correspondente ao do material em massa à temperatura ambiente. Nas partículas descritas por Landh and Larsson na WO 93/06921 (15.04.93), a fase interior das partículas é constituída por uma fase líquida-cristalina não-lamelar, sendo as partículas



preparadas por dispersão de fases em massa não-lamelares liotrópicas líquidas cristalinas por meio de um agente de fragmentação. O estado físico das partículas dispersas corresponde assim ao da fase em massa, isto é, uma fase líquida cristalina que é caracterizada por, pelo menos, uma ordem de uma dimensão de moléculas ou agregados moleculares, isto é, um estado não-amorfo. Em todos estes casos aqui mencionados, o estado físico da fase dispersa é semelhante ao do material em massa, a partir do qual são preparadas as partículas. Em contraste, o estado físico das substâncias que formam os PSMs, que representa uma massa fundida super-arrefecida, é modificado em comparação com o da substância em massa e, assim, diferente do material em massa.

No caso de os agentes estabilizantes, tais como os agentes emulsionantes, serem usados para a preparação de dispersões de PSM, o núcleo da partículas de PSM é circundado por uma ou mais camadas de agentes estabilizantes. Tipicamente, são empregues como agentes estabilizantes substâncias anfifílicas, isto é, substâncias com uma parte hidrofílica e uma parte hidrofóbica das moléculas.

Na superfície do PSM as substâncias anfifílicas são predominantemente organizadas de forma que a parte hidrofóbica da molécula sai para dentro do núcleo da partícula e a parte hidrofílica para dentro do meio de dispersão circundante. As superfícies dos PSMs são, por isso, hidrofílicas. As características de superfície dos PSMs podem ser modificadas, por exemplo, por escolha dos agentes estabilizantes ou pela adsorção de polímeros. Opcionalmente, podem ser incorporadas nos PSMs substâncias bioactivas pouco solúveis em água. Os PSMs podem ser usados como sistemas de distribuição ou como sistemas veiculares, principalmente para administração parentérica mas também para a administração por via entérica, peroral, oral, mucosal, nasal, pulmonar, rectal, (trans)dérmica e bucal de substâncias pouco solúveis em água, tais como fármacos ou outros materiais biologicamente activos, a partir dos quais são preparadas ou que são incorporadas nos PSMs, respectivamente. A aplicação de PSMs não se restringe, contudo, à administração de produtos farmacêuticos para humanos ou animais. Os PSMs podem ser usados em produtos cosméticos, alimentares e agrícolas.



As dispersões de PSMs podem ser fabricadas através de um método de emulsificação por fusão específico, caracterizado pelas operações seguintes:

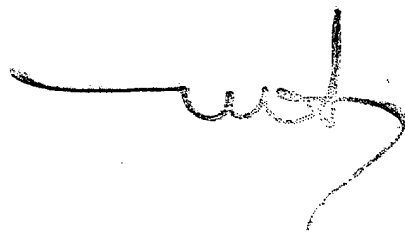
1. Funde-se a substância pouco solúvel em água, por exemplo, a ubidecarenona, ou uma mistura de substâncias pouco solúveis em água. Opcionalmente, pode ser adicionada à substância pouco solúvel em água ou à mistura de substâncias pouco solúveis em água um ou mais aditivos, que diminuam o ponto de fusão da substância ou substâncias pouco solúveis em água e/ou impeçam ou inibam a recristalização da substância ou substâncias fundidas pouco solúveis em água.
2. Opcionalmente, dissolvem-se ou dispersam-se um ou mais agentes estabilizantes (por exemplo, substâncias anfífilas, agentes tensioactivos, emulsionantes) na massa fundida ou no meio de dispersão, dependendo das suas características físico-químicas. Podem também ser adicionados estabilizantes ou permutados depois da homogeneização, por exemplo, por adsorção de polímeros ou pela diálise de estabilizantes solúveis em água.
3. De preferência, aquece-se o meio de dispersão para aproximadamente a temperatura da massa fundida antes da mistura, podendo conter, por exemplo, agentes estabilizantes, agentes de isotonicidade, agentes de tamponização, crioprotectores e/ou agentes preservantes.
4. Opcionalmente, adicionam-se o meio de dispersão e a massa fundida e dispersam-se previamente, para darem uma dispersão bruta exemplo, mexendo, agitando, tratando com ultra-sons ou mistura remoinho. A dispersão prévia é, de preferência, levada a cabo a temperaturas acima do ponto de fusão da substância ou da mistura de substâncias ou da mistura de substâncias e aditivos, por exemplo, estabilizantes, respectivamente. A dispersão prévia pode ser omitida para os sistemas bem dispersíveis.
5. A massa (dispersa previamente) é emulsionada num meio de dispersão, de preferência a temperaturas acima do ponto de fusão da substância, ou da mistura

de substâncias ou da mistura de substâncias e aditivos, por exemplo, estabilizantes, respectivamente. A emulsificação é, de preferência, levada a cabo por homogeneização a pressão elevada ou por tratamento com ultra-sons, mas pode também ser possível através de agitação a elevada velocidade, por mistura com remoinho e agitação manual vigorosa. A forma de homogeneização determina a distribuição do tamanho das partículas e do tamanho médio das partículas de PSMs.

6. Os agentes bioactivos que vão ser incorporados nos PSMs, tais como fármacos lipofílicos, podem ser fundidos em conjunto com a substância ou substâncias pouco solúveis em água que constituem as partículas; podem ser dissolvidos, solubilizados ou dispersos na massa fundida antes da emulsificação; podem ser incorporados nos PSMs depois da homogeneização, por exemplo, por tratamento com ultra-sons; ou podem ser adsorvidos na superfície das partículas. A forma de incorporação depende das propriedades físico-químicas dos agentes bioactivos a ser incorporados.

Depois da preparação, as dispersões finas de PSMs podem ainda ser processadas, por exemplo, por filtração (estéril), ultrafiltração, diálise, modificação da superfície (por exemplo, por adsorção de polímeros), esterilização ou liofilização. Os PSMs podem também ser processados noutras formas de dosagem. Por exemplo, as dispersões de PSM podem ser processadas em hidrogéis para a aplicação tópica através da adição de um agente de formação de gel à fase aquosa.

Os PSMs de ubidecarenona, fabricados de acordo com o processo acima descrito, representam partículas predominantemente esféricas de tamanho de submicron e que se encontram predominantemente presentes num estado amorfo à temperatura ambiente, mais especificamente sob a forma de uma massa fundida super-arrefecida, i.e., sob a forma de um líquido. Os PSMs de ubidecarenona consistem num núcleo de ubidecarenona amorfo, predominantemente líquido, que está coberto por uma ou mais camadas de agentes estabilizantes, de preferência fisiológica ou toxicologicamente inertes. Através de uma escolha apropriada dos agentes estabilizantes podem modificar-



-se as propriedades da superfície das partículas. Os PSMs de ubidecarenona podem ser distinguidos das formulações convencionais de ubidecarenona pelas suas propriedades físico-químicas modificadas, tais como a sua estrutura (estado físico líquido de uma massa fundida super-arrefecida), as suas propriedades físico-químicas (por exemplo, características da superfície modificadas) e o seu tamanho de partículas (gama de tamanho de nanómetro). Os PSMs de ubidecarenona podem ser aplicados para a administração por via entérica, parentérica e tópica da ubidecarenona bem como de outras substâncias que podem ser incorporadas em PSMs de ubidecarenona. A libertação dos fármacos incorporados pode ser controlada, até certo ponto, pela escolha dos agentes estabilizantes que circundam o núcleo da partícula. Em comparação com os veículos dos agentes veiculares de fármacos baseados em emulsões de lípidos, os PSMs de ubidecarenona têm a vantagem de ser menos rapidamente degradados no sangue do que os triglicéridos de emulsões de lípidos. Assim, a libertação do fármaco pode ser controlada. Uma vez que a ubidecarenona é não-tóxica, podem ser aplicados os PSMs de ubidecarenona em doses elevadas. Além disso, as desvantagens dos sistemas veiculares (por exemplo, emulsões de lípidos, suspensões de lípidos, dispersões de fases cristalinas líquidas), tais como a baixa carga de fármaco do agente veicular ou os efeitos secundários causados pelas próprias partículas veiculares pode ser evitado pelo uso de PSMs.

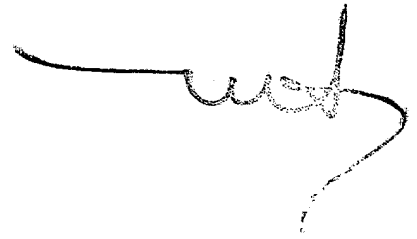
Em teoria, pode deduzir-se que os PSMs análogos aos da ubidecarenona podem também ser preparados principalmente de outras substâncias, tendo isto sido confirmado experimentalmente tal como se descreve nos Exemplos abaixo referidos. As substâncias que são particularmente apropriadas para a preparação de dispersões aquosas de PSM são caracterizadas por uma baixa solubilidade em meios aquosos. Têm um ponto de fusão, de preferência abaixo de aproximadamente 100-130° C ou o seu ponto de fusão pode ser diminuído até abaixo de 100-130° C por meio da adição de aditivos que diminuem o ponto de fusão e/ou a sua recristalização a partir da massa fundida é diminuída ou inibida ou pode ser diminuída ou inibida pela adição de aditivos. As substâncias com estas propriedades podem ser agentes bioactivos que exibam uma fraca biodisponibilidade depois da administração peroral devido à sua baixa solubilidade nos fluidos gastrointestinais, ou cuja formulação como forma de dosagem parentérica seja



problemática; ou substâncias farmacologicamente aceitáveis que sejam apropriadas como materiais veiculares para fármacos pouco solúveis em água ou outros agentes bioactivos; ou agentes bioactivos cujo processamento e manuseamento industrial deva ser melhorado. As substâncias apropriadas com estas propriedades podem ser encontradas nos Exemplos abaixo referidos. As propriedades físico-químicas da substância que determina as propriedades do material fino disperso, quer dizer, se a substância dispersa existir numa forma amorfa, de preferência líquida, isto é, num estado super-arrefecido durante um maior período de tempo, ou se transformar num estado cristalino sólido, são dadas pela equação de Thomson através da proporção do ponto de fusão T de pequenas partículas de raio r e do ponto de fusão normal T_0 do material em massa

$$\ln (T/T_0) = (2\gamma_{SL} \cdot V_s)/(r \cdot \Delta H_{fus}),$$

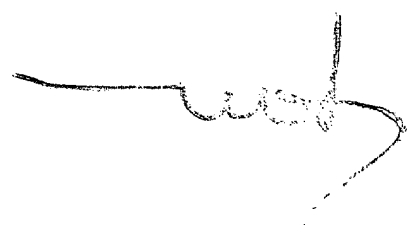
e compreende a tensão de superfície do sólido γ_{SL} , o volume molar do sólido V_s , o tamanho da partícula/grão e o calor de fusão ΔH_{fus} (Hunter R.J. (1986) "Foundations of Colloid Science", Vol. 1, Oxford University Press, Oxford, pag. 268). Estão assim, inter alia, relacionados com a complexidade da rede cristalina do material em massa. Relativamente à dependência do tamanho do estado físico das partículas dispersas, um tamanho de partícula mais pequeno favorece em geral o estado líquido de uma massa fundida super-arrefecida. O tamanho crítico abaixo do qual uma substância se encontra predominantemente presente num estado líquido amorfo é, contudo, diferente para substâncias diferentes e depende também de outras propriedades físico-químicas das substâncias, por exemplo, tais como as referidas acima, em particular da tendência de cristalização da substância. Além disso, o estado físico das partículas dispersas pode ser influenciado pela presença de agentes de superfície, activos, estabilizantes e pode também ser influenciado pelo tratamento com temperatura depois da dispersão da substância fundida. É por isso possível que partículas com propriedades diferentes relativamente ao seu estado físico possam ser obtidas basicamente pelo mesmo processo de fabrico, dependendo das propriedades físico-químicas do material em massa que está disperso, bem como dos parâmetros do processo, tais como o tempo de homogeneização e a pressão de homogeneização, uma vez que a última influencia o tamanho das partículas dispersas. Assim, as partículas com uma fase interior sólida, por exemplo, suspensões de lípidos descritas por Domb e Maniar na Patente US Nº 435 546 ou por



Westesen et al. (Westesen K., Siekmann B., Koch M. H. J., Int. J. Pharm. 93 (1993) 189-199), podem também ser preparadas por um processo de emulsificação por fusão. O produto do processo é, contudo, diferente dos PSMs relativamente ao estado físico da fase dispersa. No processo de dispersão descrito por Domb e Maniar na Patente US Nº 435 546, as partículas fundidas e dispersas são forçadas a entrar no estado sólido através de um tratamento com temperatura, por exemplo, arrefecimento rápido depois da emulsificação. Durante a produção das nanopartículas de lípidos sólidas por emulsificação por fusão de acordo com Westesen et al. (Westesen K., Siekmann B., Koch M. H. J., Int. J. Pharm. 93 (1993) 189-199), o estado metaestável de uma massa fundida super-arrefecida dos lípidos pode ser passada temporariamente, mas devido às propriedades físico-químicas dos lípidos empregues para a preparação das nanopartículas de lípidos sólidas, tais como, por exemplo, a elevada tendência de cristalização, estes lípidos recristalizam dentro de um período relativamente curto depois da produção para formar partículas sólidas.

As dispersões de PSMs podem ser estabilizadas por compostos anfifáticos, tais como agentes tensioactivos iónicos e não-iónicos. Os agentes estabilizantes apropriados incluem mas não se limitam aos exemplos seguintes: fosfolípidos que ocorrem naturalmente bem como fosfolípidos sintéticos, seus derivados hidrogenados e misturas dos mesmos; esfingolípidos e glicosfingolípidos; sais de biliar fisiológicos, tais como colato de sódio, desidrocolato de sódio, desoxicolato de sódio, glicocolato de sódio e taurocolato de sódio; ácidos gordos ou álcoois gordos saturados e não-saturados; ácidos gordos ou ácidos gordos etoxilados e seus ésteres e éteres; alquilaril-poliéter álcoois, tais como tiloxapol; ésteres e éteres de açúcares ou álcoois de açúcares com ácidos gordos ou álcoois gordos; monoglicéridos ou diglicéridos acetilados ou etoxilados; polímeros sintéticos biodegradáveis, tais como copolímeros de bloco de polioxietileno e óxido de polioxipropileno; ésteres de sorbitano ou éteres de sorbitano etoxilados; amino ácidos, polipéptidos e proteínas, tais como gelatina e albumina; ou uma combinação de dois ou mais dos agentes acima mencionados.

Em contraste com a preparação de dispersões estáveis de nanopartículas de lípidos sólidas, a escolha dos estabilizantes para a preparação de dispersões estáveis de PSMs é

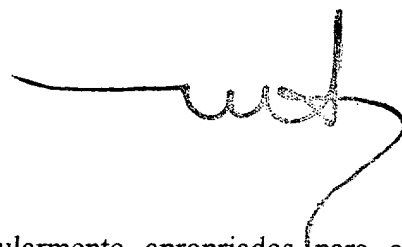


menos crítica, uma vez que os PSMs não recristalizam. A recristalização das substâncias dispersas pode resultar na desestabilização do estado disperso e na formação de redes tipo gel de material re-solidificado, que pode, contudo, ser evitado através de uma escolha apropriada dos emulsionantes (Westesen K., Siekmann B., Eur. J. Pharm. Biopharm. 40 Supl. (1994) 35S). Em contraste, os critérios para a escolha de emulsionantes no caso dos PSMs são comparáveis ao da escolha para a estabilização de emulsões farmacêuticas convencionais de óleo-em-água de tamanho submicra. Os emulsionantes aprovados para as emulsões parentéricas foram toxicologicamente avaliados durante várias décadas, considerando-se que são farmacêuticamente aceitáveis, mesmo relativamente à administração de grandes volumes, por exemplo, para a nutrição parentérica.

O meio de dispersão, de preferência as fases aquosas, em que os PSMs estão dispersos pode conter estabilizantes solúveis em água ou dispersíveis em água; agentes de isotonicidade, tais como glicerol ou xilitol; crioprotectores, tais como sacarose, glucose, tre-halose, etc.; electrólitos; tampões; antifloculantes, tais como citrato de sódio, pirofosfato de sódio ou dodecilsulfato de sódio; agentes preservantes.

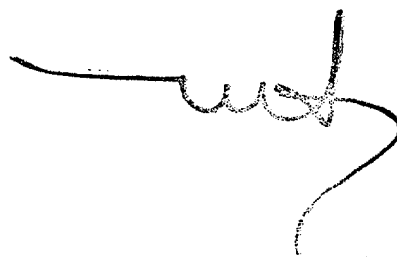
Dependendo das características dos estabilizantes empregues, a coexistência de outras estruturas coloidais, tais como os micelos e vesículas em dispersões de PSMs não pode ser excluída.

As substâncias particularmente apropriadas para o aprisionamento nos PSMs são os fármacos ou outros compostos bioactivos que sejam pouco solúveis em água, revelem uma baixa biodisponibilidade, sejam mal absorvidos pelo intestino, bem como substâncias activas de baixa especificidade que sejam altamente tóxicas nos sítios não pretendidos. No caso de se desejar incorporar um composto relativamente solúvel em água nos PSMs, poderá ser necessário diminuir a solubilidade deste composto no meio de dispersão, o que pode ser atingido, por exemplo, usando um derivado insolúvel em água do composto, tal como um ácido ou uma base, um complexo, ou um precursor lipofílico.



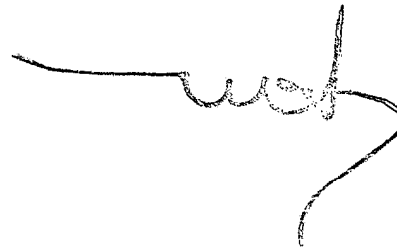
Os fármacos ou agentes bioativos que são particularmente apropriados para a incorporação nos PSMs são os anestésicos, tais como a butanilcaína, fomocaína, lidocaína, prilocaína, tetracaína e o etomidato; antibióticos, tais como a fosfomicina, fosmidomicina e a rifapentina; agentes anti-hipertensivos, tais como o minoxidilo, desidroergotoxina e a endralazina; agentes anti-hipotensivos, tais como a desidroergotamina; antimicóticos sistêmicos, tais como o cetoconazol, miconazol e a griseofulvina; agentes antiflogísticos, tais como a indometacina, diclofenac, ibuprofeno, cetoprofeno e o piroprofeno; agentes antivirais, tais como a aciclovir, vidarabina e imunoglobulinas; inibidores do ACE, tais como o captopril e o enalapril; betabloqueadores, tais como o propanolol, atenolol, metoprolol, pindolol, oxprenolol e labetalol; broncodilatadores, tais como o brometo de ipratrópio e sobrerol; antagonista do cálcio, tais como o diltiazem, flunarizina, verapamil, nifedipina, nimodipina e nitrendipina; glicósidos cardíacos, tais como a digitoxina, digoxina, metildigoxina e acetildigoxina; cefalosporinas, tais como a ceftizoxima, cefalexina, cefalotina e a cefotaxima; agentes citostáticos, tais como a clormetina, ciclofosfamida, clorambucil, citarabina, vincristina, mitomicina C, doxorubicina, bleomicina, cisplatina, taxol, penclomedina e estramustina; agentes hipnóticos, tais como o flurazepam, nitrazepam e o lorazepam; fármacos psicotrópicos, tais como o oxazepam, diazepam e o bromazepam; hormonas esteroides, tais como a cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, dexametazona, progesterona, pregnanolona, testosterona e undecanoato de testosterona; vasodilatadores, tais como a molsidomina, hidralazina e a desidralazina; vasodilatadores cerebrais, tais como a desidroergotoxina, ciclonicate e vincamina; ubiquinonas e seus análogos, tais como a ubidecarenona e atovaquona; vitaminas lipofílicas, tais como a vitamina A, E, D, K e seus derivados; insecticidas, herbicidas e pesticidas, tais como o acefato, ciflutrina, azinfosfometilo, cipermetrina, fenflocos, permetrina, piperonal, tetrametrina e trifluralina.

As substâncias bioactivas podem ser localizadas no núcleo de PSMs em que são dissolvidas, solubilizadas ou dispersas na matriz, e/ou na ou nas camadas estabilizantes que circundam o núcleo da partícula, e/ou podem ser adsorvidas na superfície dos PSMs. As substâncias bioactivas podem ser substâncias dissolvidas ou cristalinas ou amorfas ou uma mistura destes estados cristalográficos.



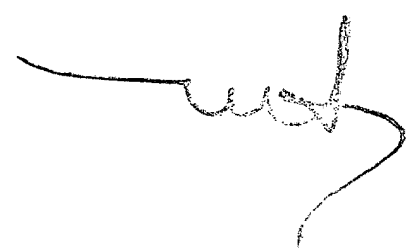
As vantagens das dispersões de PSM aquosas sobre as formulações convencionais para a administração de fármacos pouco solúveis em água pode ser deduzida das características dos PSMs, tal como se descreveu acima, em particular da combinação do estado amorfo das partículas à temperatura do corpo e à temperatura ambiente, do seu pequeno tamanho de partículas, e das suas superfícies hidrofílicas. É suposto, por isso, que a presente invenção tenha as seguintes vantagens:

1. Uma vez que a substância bioactiva formulada como PSMs se encontra completa ou parcialmente presente num estado físico amorfo, de preferência no estado líquido, por exemplo, numa massa fundida super-arrefecida, a dissolução da substância não necessita ou, respectivamente, necessita de menos energia do que a substância cristalina que necessita de ultrapassar as forças de rede. A taxa de dissolução dos PSMs é, por isso, aumentada bem como a sua solubilidade, o que resulta numa maior biodisponibilidade em comparação com a substância cristalina em massa.
2. As desvantagens dos sistemas veiculares para as substâncias bioactivas, tais como a baixa carga do agente veicular ou os efeitos toxicológicos secundários que estão relacionados com as próprias partículas veiculares ser evitado através do uso de PSMs.
3. O pequeno tamanho das partículas de PSMs na gama de tamanhos de nanómetro pode em geral não ser atingido pelas técnicas de pulverização convencionais, tais como a moagem, trituração ou micronização. O pequeno tamanho das partículas resulta num aumento tremendo da área de superfície específica em comparação com os sistemas de administração convencionais, tais como os pós ou grânulos (micronizados). Uma vez que a solubilidade está relacionada com o tamanho das partículas através da taxa de dissolução, a redução do tamanho resulta num aumento da taxa de dissolução. É sabido que a biodisponibilidade peroral dos agentes bioactivos depende da sua taxa de dissolução nos fluidos gastrointestinais.

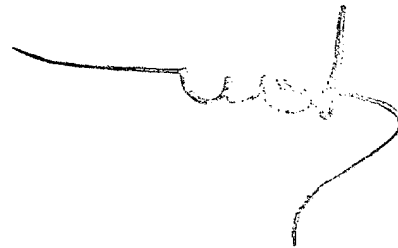


Consequentemente, pode ser aumentada a biodisponibilidade dos agentes bioactivos formulados como PSMs coloidais.

4. A formulação dos PSMs de acordo com a presente invenção com tamanhos de partículas na gama dos tamanhos de nanómetro torna possível a administração parentérica directa de substâncias praticamente insolúveis em água. Devido ao pequeno tamanho das partículas de PSMs, podem ser administradas por via intravenosa dispersões das mesmas sem o risco de embolia, o que não é possível para as substâncias cristalinas em massa suspensas num meio aquoso.
5. O tamanho de partículas de PSMs que pode ser atingido é inferior a 150 nm, o que corresponde ao diâmetro das fenestrações da parede endotelial dos vasos sanguíneos. Os PSMs administrados por via intravenosa têm por isso o potencial de deixar o compartimento vascular através destas fenestrações. Os fármacos formulados como PSMs ou incorporados em PSMs podem assim ser transportados dentro das partículas alvo para fins extravasculares, tais como a medula óssea ou tecidos com tumores.
6. Uma vez que os PSMs são cobertos por agentes estabilizantes, têm superfícies hidrofílicas e, por isso, exibem uma boa molhabilidade. A boa molhabilidade, por exemplo, no tracto gastrointestinal, facilita a dissolução da substância, o que leva a uma melhor biodisponibilidade.
7. As características de superfície dos PSMs podem ser modificadas, por exemplo, escolhendo os agentes estabilizantes, pela adsorção de polímeros ou pela ligação dos denominados dispositivos guiamento "homing", tais como os anticorpos monoclonais ou os agrupamentos de carbo hidratos. É possível modificar a biodisponibilidade e a biodistribuição relativamente à taxa e extensão de absorção, ao tempo de circulação no compartimento vascular, ao transporte para o sítio da acção e à distribuição dos órgãos pela modificação das propriedades de superfície.



8. Os PSMs, em particular os formulados a partir de substâncias farmacologicamente inactivas, podem ser usados como sistemas veiculares (coloidais) para agentes bioactivos, especialmente lipofílicos, pouco solúveis em água, tais como fármacos. Os PSMs carregados com fármaco podem ser administrados por via entérica, parentérica, peroral, oral, mucosal, rectal, pulmonar, oftálmica e (trans)dérmica.
9. O processo de fabrico dos PSMs envolve apenas técnicas convencionais não dispendiosas e proporciona um produto que é seguro relativamente ao seu manuseamento. Em contraste com a produção de pós extremamente finos, não há o risco de explosões de pó, contaminação cruzada em meio fabril ou inalação de substâncias bioactivas pelo pessoal, uma vez que as partículas se encontram presentes numa dispersão aquosa. Além disso, o método de produção dos PSMs não envolve aditivos toxicologicamente perigosos, tais como hidrocarbonetos clorados ou outros dissolventes orgânicos, e pode ser realizado com aditivos fisiológicos apenas, evitando deste modo problemas de resíduos tóxicos.



EXEMPLOS

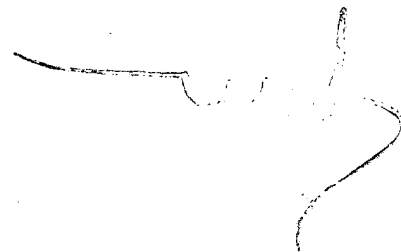
Exemplo 1:

Fundem-se 3,0 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Dispersa-se 1,8 g de lecitina (Phospholipon 100, Nattermann) na massa fundida por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Adicionam-se 95,2 g de água destilada duas vezes aquecida a 70° C à dispersão de lecitina em ubidecarenona fundida. Dispersa-se previamente a mistura aquecida por agitação com remoinho a elevada velocidade (Ultra Turrax), durante 120 segundos. Homogeneíza-se a dispersão prévia a 900 bares durante 10 minutos num homogeneizador de elevada pressão do tipo Microfluidizer (Microfluidics Corp.) que é imerso num banho de água aquecido a 70° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.

O tamanho médio das partículas (distribuição do número) da dispersão é determinado por espectroscopia de correlação fotónica (PCS; Zetasizer 3, Malvern) como sendo 102,5 nm.

Exemplo 2:

Fundem-se 3,0 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Dispersou-se 1,5 g de lecitina (Phospholipon 100, Nattermann) na massa fundida por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Dissolvem-se 300 mg de glicocolato de sódio em 95,2 g de água destilada duas vezes e aquece-se a solução a 70° C. Adiciona-se a fase aquosa aquecida à dispersão de lecitina em ubidecarenona fundida. Dispersa-se previamente a mistura quente por mistura com remoinho a elevada velocidade (Ultra Turrax), durante 120 segundos. Homogeneíza-se a dispersão prévia a 900 bares durante 10 minutos num homogeneizador do tipo Microfluidizer (Microfluidics Corp.) que é imerso num banho de água aquecido a 70° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.



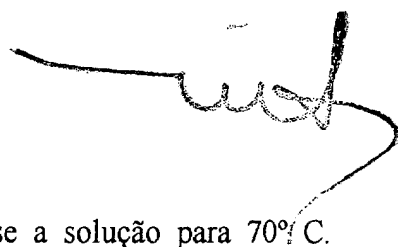
O tamanho médio das partículas (distribuição do número) da dispersão determinado por PCS é de 68,5 nm. As nanopartículas de ubidecarenona revelam uma distribuição do tamanho de partículas estreita (Fig. 1). Para comparação, a Fig. 2 ilustra a distribuição do tamanho das partículas da matéria prima em pó de ubidecarenona usada para a preparação das nanopartículas, tal como determinado por difractometria de laser (Mastersizer, Malvern). Para a medição, dispersou-se o pó numa solução aquosa de glicocolato de sódio a 0,3%. A distribuição do tamanho das partículas dos pós vai desde a gama do tamanho do micrómetro até à gama do milímetro. A distribuição completa pode, contudo, não ser completamente determinada devido à gama de medição limitada do instrumento (até 600 μm). A média de distribuição do volume em relação à gama de medição coberta é de 237,5 μm .

Exemplo 3:

A fim de calcular a estabilidade em armazenamento das dispersões aquosas de ubidecarenona preparada de acordo com o Exemplo 1 e 2, determinou-se repetidamente o tamanho das partículas das dispersões armazenadas a 4° C por PCS, em diferentes intervalos de tempo, durante um período de tempo monitorizado de 30 meses. A Fig. 3 apresenta o tamanho médio de partícula das nanopartículas de ubidecarenona do Exemplo 1 e 2 versus o tempo de armazenamento. A média das partículas é praticamente constante durante o período de tempo monitorizado de 30 meses. As nanopartículas de ubidecarenona apresentam assim uma estabilidade excelente em armazenamento.

Exemplo 4:

Fundem-se 3,0 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Dispersa-se 1,8 g de lecitina (Phospholipon 100, Nattermann) na massa fundida por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Dissolvem-se 380 mg de glicocolato de



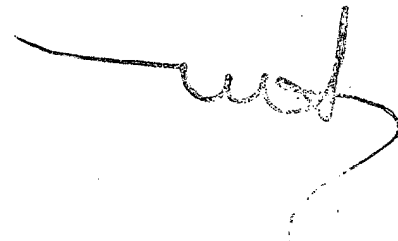
sódio em 94,8 g de água destilada duas vezes e aquece-se a solução para 70° C. Adiciona-se a fase aquosa aquecida à dispersão de lecitina em ubidecarenona fundida. Dispersa-se previamente a mistura aquecida por mistura com remoinho a elevada velocidade (Ultra Turrax), durante 120 segundos. Homogeneiza-se a dispersão prévia a 900 bares durante 10 minutos num homogeneizador a elevada pressão do tipo Microfluidizer (Microfluidics Corp.) que é imerso num banho de água aquecida a 70° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.

O tamanho médio das partículas (distribuição do número) determinado por PCS é de 69,9 nm. A Fig. 4 ilustra o decurso de tempo de pulverização das partículas por homogeneização com microfluidizador. Durante a homogeneização, retiraram-se da dispersão, de minuto a minuto, pequenos volumes de amostra para análise do tamanho. O tamanho de partícula das partículas de ubidecarenona vai diminuindo com o tempo de homogeneização. Os níveis gráficos descem assintoticamente, isto é, quando se atinge um certo limite de tamanho, o tamanho das partículas já não pode ser mais reduzido com mais ciclos de homogeneização.

A Fig. 5 revela um micrográfico de transmissão de electrões de uma réplica fracturada congelada da dispersão de ubidecarenona. As nanopartículas de ubidecarenona são predominantemente esféricas. O núcleo amorfo das partículas indica o estado amorfo da ubidecarenona que não se pode distinguir se é sólido ou líquido a partir deste micrográfico.

Exemplo 5:

Fundem-se 2,5 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Dispersam-se 450 mg de lecitina (Phospholipon 100, Nattermann) na massa fundida por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Dissolvem-se 210 mg de glicocolato de sódio em 46,8 g de água destilada duas vezes e aquece-se a solução a 70° C. Adiciona-se a fase aquosa aquecida à dispersão de lecitina em ubidecarenona fundida. O tratamento com ultra-sons por sonda (Soniprep, MSE) durante 120 minutos, a 70° C,



originou uma dispersão fina de nanopartículas de ubidecarenona. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, substitui-se a água evaporada. Centrifuga-se a dispersão a 4000 rpm num centrifugador de laboratório durante 20 minutos, para remover o metal derramado da sonda de tratamento com ultra-sons.

A determinação da distribuição de tamanhos por difractometria laser (Mastersizer, Malvern) revela que todas as partículas da dispersão de ubidecarenona têm um tamanho inferior a 0,83 μm (Fig. 6). Depois de 3 anos de armazenamento, as nanopartículas de ubidecarenona têm um diâmetro de partícula PCS médio de 172,6 nm.

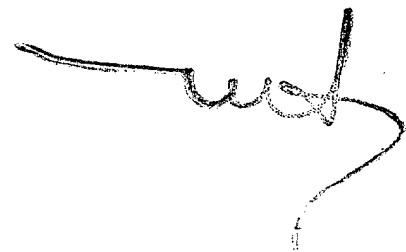
Exemplo 6:

Fundem-se 4,0 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Dispersam-se 2,4 g de lecitina (Phospholipon 100, Nattermann) na massa fundida por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Dissolvem-se 500 mg de glicocolato de sódio em 33,1 g de água destilada duas vezes e aquece-se a solução a 70° C. Adiciona-se a fase aquosa aquecida à dispersão de lecitina em ubidecarenona fundida. Dispersa-se previamente a mistura aquecida por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE) durante 3 minutos. Homogeneiza-se a dispersão prévia a 500 bares para 5 ciclos num homogeneizador de elevada pressão do tipo Micron Lab 40 (APV Gaulin) que foi aquecido a 80° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.

O tamanho médio das partículas (distribuição do número) determinado por PCS é de 144 nm.

Exemplo 7:

Funde-se 1,2 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Dissolvem-se 840 mg de tiloxapol em 38,0 g de água destilada duas vezes aquecida a



70° C. Adiciona-se a fase aquosa aquecida à massa fundida de ubidecarenona. Dispersa-se previamente a mistura quente por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE) durante 3 minutos. Homogeneiza-se a dispersão prévia a 1200 bares para 10 ciclos num homogeneizador de elevada pressão do tipo Micron Lab 40 (APV Gaulin) que foi aquecido a 80° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.

O tamanho médio das partículas (distribuição do número) determinado por PCS é de 67,3 nm.

Exemplo 8:

A fim de caracterizar o estado físico das nanopartículas de ubidecarenona, são investigadas as dispersões dos Exemplos 1, 2, 5, 6 e 7 por calorimetria de varrimento diferencial (DSC). Medem-se exactamente aproximadamente 10 mg de cada dispersão numa micro-balança em cadinhos de alumínio padrão (Perkin Elmer). As amostras são medidas num calorímetro DSC-2C (Perkin Elmer) numa taxa de aquecimento de 10° C/minuto de 20 - 70° C, usando um cadinho de alumínio vazio como referência. Regista-se uma curva de calibragem nas mesmas condições experimentais, registando os termogramas das diferentes concentrações de pó de ubidecarenona cristalina disperso em água.

A Figura 8 revela os termogramas de DSC registados das nanopartículas de ubidecarenona investigadas em comparação com uma dispersão de ubidecarenona cristalina a 3%. Em contraste com a ubidecarenona cristalina que exhibe um pico de fusão claro, as nanopartículas de ubidecarenona não mostram qualquer transição térmica na gama de temperaturas investigadas. Os resultados indicam que as nanopartículas de ubidecarenona estão num estado líquido amorfo.

Exemplo 9:

Regista-se um padrão de difracção de raios X de ângulo largo da dispersão aquosa de ubidecarenona preparada de acordo com o Exemplo 1. Despeja-se a dispersão aquosa para dentro de uma célula de amostra de temperatura controlada a 20° C. Devido ao reduzido tamanho das partículas e à concentração relativamente baixa de ubidecarenona na dispersão, pode pressupor-se que as porções cristalinas da substância, que poderão encontrar-se eventualmente presentes na dispersão, não podem ser detectadas por uma fonte de raios X convencional. Foram por isso levadas a cabo as medições de raios X usando uma fonte de radiações sincrotrónica no anel de armazenamento DORIS da Deutsches Elektronen Synchrotron (DESY), Hamburgo. Registaram-se reflexos na gama de observação de $1,7 < s < 2,8 \text{ nm}^{-1}$, em que $s = 2 \sin \vartheta / \lambda$ em que 2ϑ é o ângulo de dispersão e λ o comprimento de onda da radiação (0,15 nm).

A Figura 9 ilustra os padrões de difracção de raios X de ângulo largo da matéria prima em pó de ubidecarenona (9.a) e a dispersão de ubidecarenona do Exemplo 1 (9.b). Pode-se observar que as dispersões não revelam quaisquer reflexos detectáveis podendo, deste modo, concluir-se que a ubidecarenona na dispersão aquosa está presente num estado amorfo de raios X.

Exemplo 10:

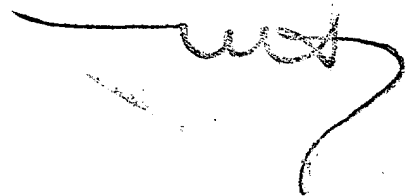
Funde-se 1,2 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Dispersam-se 150 mg de lecitina (Phospholipon 100, Nattermann) na massa fundida por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Dissolvem-se 50 mg de glicocolato de sódio em 38,7 g de óxido de deutério (água deuterizada) e aquece-se a solução para 70° C. Adiciona-se a fase aquosa aquecida à dispersão de lecitina em ubidecarenona fundida. O tratamento com ultra-sons por sonda (Soniprep, MSE) durante 60 minutos, a 70° C, origina uma dispersão fina de nanopartículas de ubidecarenona. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento. O tamanho médio das partículas (distribuição do número) determinado por PCS é de 141,3 nm.



Para investigação do estado físico das nanopartículas de ubidecarenona regista-se um espectro de ressonância de protónica num espectrómetro de RMN de elevada resolução (Bruker). Nas condições experimentais escolhidas o instrumento é um indicador selectivo dos núcleos de hidrogénio nas moléculas que se encontram num estado líquido ou dissolvido. O espectro de RMN de ^1H obtido é apresentado na Fig. 10.c. Registaram-se, para comparação, os espectros de uma solução aquosa de glicocolato de sódio e de uma suspensão de ubidecarenona cristalina numa solução de glicocolato de sódio antes e depois de se aquecer acima do ponto de fusão da ubidecarenona. A suspensão de ubidecarenona revela as ressonâncias típicas da ubidecarenona apenas no estado fundido. O espectro da dispersão da ubidecarenona cristalina corresponde ao da solução aquosa de glicocolato de sódio (Fig. 10.a). Em contraste, o espectro das nanopartículas de ubidecarenona preparadas em água deuterizada (Fig. 10.c) corresponde ao da suspensão de ubidecarenona fundida (Fig. 10.b). Pode, assim, concluir-se que as nanopartículas de ubidecarenona são líquidas.

Exemplo 11:

Dissolvem-se 160 mg de glicocolato de sódio em 37,9 g de água destilada duas vezes. Dispersam-se 720 mg de lecitina (Lipoid S 100, Lipoid KG) na solução por meio de agitação magnética durante várias horas. Funde-se 1,2 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Aquece-se a fase aquosa a 70° C e adiciona-se à massa fundida de ubidecarenona. Prepara-se uma dispersão prévia por tratamento com ultra-sons, que é homogeneizada para 10 ciclos a 1200 bares num homogeneizador de elevada pressão do tipo Micron Lab 40 de temperatura controlada a 80° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.

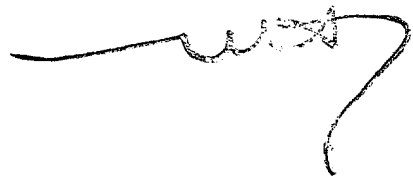
**Exemplo 12:**

Funde-se 1,2 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Dispersam-se 720 mg de lecitina (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Dissolvem-se 40 mg de retinol (vitamina A) na massa fundida. Dissolvem-se 160 mg de glicocolato de sódio em 37,9 g de água destilada duas vezes, e aquece-se a solução para 70° C. Adiciona-se a fase aquosa aquecida à dispersão de lecitina contendo retinol em ubidecarenona fundida. Dispersa-se previamente a mistura quente por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE) durante 3 minutos. Homogeneiza-se a dispersão prévia a 1200 bares durante 10 ciclos num homogeneizador de elevada pressão do tipo Micron Lab 40 (APV Gaulin) de temperatura controlada a 80° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.

O tamanho médio das partículas (distribuição do número) determinado por PCS é de 110,9 nm. Medições repetidas de DSC de acordo com a descrição no Exemplo 8, em intervalos de tempo diferentes, durante o armazenamento da amostra num frigorífico, não revelam qualquer transição térmica.

Exemplo 13:

Funde-se 1,2 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Dispersam-se 720 mg de lecitina (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Dissolvem-se 40 mg de menadiona (vitamina K₃) na massa fundida. Dissolvem-se 160 mg de glicocolato de sódio em 37,9 g de água destilada duas vezes, e aquece-se a solução a 70° C. Adiciona-se a fase aquosa aquecida à dispersão de lecitina contendo retinol em ubidecarenona fundida. Dispersa-se previamente a mistura quente por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE) durante 3 minutos. Homogeneiza-se a dispersão prévia a 1200 bares para 10 ciclos num homogeneizador de elevada pressão do tipo Micron Lab 40 (APV Gaulin) de



temperatura controlada a 80° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.

O tamanho médio das partículas (distribuição do número) determinado por PCS é de 102,0 nm. Medições repetidas de DSC de acordo com a descrição no Exemplo 8, em intervalos de tempo diferentes, durante o armazenamento da amostra num frigorífico, não revelam qualquer transição térmica.

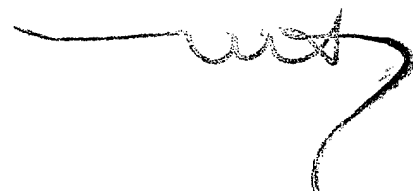
Exemplo 14:

Funde-se 1,0 g de colecalciferol. Dissolvem-se 1,25 g de glicerol (70%) e 4 mg de tiomersal em 37,5 g de água destilada duas vezes. Dispersam-se 240 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na solução aquosa através de tratamento por ultra-sons por sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se nesta dispersão 80 mg de glicocolato de sódio. Aquece-se a fase aquosa para 95° C e adiciona-se à massa fundida de colecalciferol. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 95° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador a pressão elevada (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 95° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento.

O tamanho médio das partículas (distribuição do número) determinado por PCS é de 216,1 nm depois da preparação. O termograma DSC da dispersão de PSM de colecalciferol não revela qualquer pico de transição na gama de temperaturas entre 20 e 95° C, apontando para a presença de partículas amorfas de colecalciferol.

Exemplo 15

Fundem-se 800 mg de colecalciferol. Dispersam-se 120 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento de ultra-sons por sonda (MSE



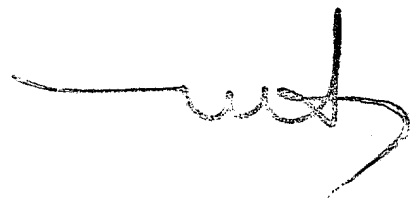
Soniprep). Dissolve-se 1,2 g de glicerol (70%), 40 mg de glicocolato de sódio e 4 mg de tiomersal em 36,5 g de água destilada duas vezes. Aquece-se a fase aquosa para 95° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 95° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 95° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento. O tamanho médio das partículas (distribuição do número) determinado por PCS é de 321 nm.

O estado físico da dispersão de PSM do Exemplo 15 é determinado por DSC na gama de temperatura entre 20 e 90° C a uma taxa de aquecimento de 5° C/min. A Figura 11 representa o termograma de DSC da dispersão depois de 14 meses de armazenamento a 4° C em comparação com o termograma de uma suspensão de pó de colecalciferol cristalino a 2% em água. Enquanto que o pó cristalino revela um pico endotérmico à volta dos 77° C correspondente à sua fusão, o termograma da dispersão de PSM não revela qualquer pico de transição. Este exemplo demonstra que os PSMs de colecalciferol coloidal podem ser mantidas no estado de uma massa fundida super-arrefecida, isto é, num estado amorfo, durante um período de armazenamento prolongado.

O padrão de difracção das radiações sincrotrónicas de raios X de ângulo pequeno e amplo das partículas de colecalciferol não revela quaisquer espaços correspondentes ao colecalciferol cristalino e, assim, aponta também para o estado amorfo das partículas coloidais de colecalciferol.

Exemplo 16

Fundem-se 2,0 g de succinato do ácido de tocoferol. Dissolvem-se 1,2 g de glicerol (70%) e 4 mg de tiomersal em 36,5 g de água destilada duas vezes. Dispersam-se 490 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na solução aquosa por tratamento de



ultra-sons por sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se 160 mg de glicocolato de sódio nesta dispersão. Aquece-se a fase aquosa para 90° C e adiciona-se à massa fundida de succinato do ácido de tocoferol. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 90° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 90° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento.

O tamanho médio das partículas por número, depois da preparação é de 188,7 nm, determinado por PCS.

O estado físico da dispersão de PSM do Exemplo 16 é determinado por DSC numa gama de temperaturas entre a temperatura ambiente e aproximadamente 10° C acima do ponto de fusão da substância em massa numa taxa de varrimento de 5° C/min. O termograma DSC das dispersões de partículas de succinato do ácido de tocoferol não revela qualquer transição térmica. A partir da ausência de um pico de transição pode concluir-se que as partículas coloidais de succinato do ácido de tocoferol não são cristalinas mas amorfas. A ausência de uma segunda transição da ordem de fases (transição "glas") aponta para um estado físico líquido das partículas dispersas de succinato do ácido de tocoferol. Em contraste, uma suspensão de succinato de ácido de tocoferol 5% cristalino em água revela claramente um pico de fusão à volta dos 74° C.

Exemplo 17

Fundem-se 4,0 g de oleato de colesterilo. Dispersam-se 970 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida através de tratamento com ultra-sons por sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se 1,1 g de glicerol (70%), 240 mg de glicocolato de sódio e 4 mg de tiomersal em 34,8 g de água destilada duas vezes. Aquece-se a fase aquosa para 60° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 60° C.

Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 80° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento. O tamanho médio das partículas por número, depois da preparação é de 176,4 nm, determinado por PCS.

O estado físico da dispersão de PSM do Exemplo 17 é determinado por DSC numa gama de temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e aproximadamente 10° C acima do ponto de fusão da substância em massa numa velocidade de varrimento de 5° C/min. O termograma DSC da dispersão de oleato de colesterilo não revela qualquer pico de transição que aponte para a presença partículas amorfas de oleato de colesterilo. A ausência de uma segunda transição da ordem de fases (transição “glas”) sugere um estado físico líquido das partículas dispersas de oleato de colesterilo. Em contraste, uma suspensão de oleato de colesterilo cristalino a 10% em água revela claramente um pico de fusão a cerca de 40,5° C.

Exemplo 18

Fundem-se 4,0 g de oleato de colesterilo e dissolvem-se na massa fundida 200 mg do fármaco de protecção do coração de ubidecarenona. Dispersam-se 970 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento com ultra-sons por sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se 1,1 g de glicerol (70%), 240 mg de glicocolato de sódio e 4 mg de tiomersal em 34,8 g de água destilada duas vezes. Aquece-se a fase aquosa a 60° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 60° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 80° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs carregada com fármaco à temperatura ambiente para arrefecimento. A distribuição do tamanho médio das partículas é semelhante à do Exemplo 17.

Exemplo 19

Fundem-se 4,0 g de trimiristato (Dynasan 114, Hüls AG, Witten). Dispersam-se 640 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento com ultra-sons por sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se 1,0 g de glicerol, 160 mg de glicocolato de sódio e 4 mg de tiomersal em 34,2 g de água destilada duas vezes. Aquece-se a fase aquosa a 70° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 70° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 80° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento. O tamanho médio das partículas por número, depois da preparação é de 109,4 nm, determinado por PCS.

O estado físico da dispersão de PSM do Exemplo 19 é determinado por DSC numa gama de temperaturas compreendida entre 20 e 100° C (Fig. 12^a). O termograma DSC da dispersão não revela qualquer pico de transição que aponte para a presença partículas amorfas. A ausência de uma segunda transição da ordem de fases (transição “glas”) aponta para um estado físico líquido das partículas dispersas.

Exemplo 20

Fundem-se 4,0 g de Witopsol H42 (Hüls AG, Witten). Dispersam-se 800 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento com ultra-sons por sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se 1,0 g de glicerol, 800 mg de tiloxapol e 4 mg de tiomersal em 33,4 g de água destilada duas vezes. Aquece-se a fase aquosa a 60° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 60° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 80° C. A pressão de

homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento. O tamanho médio das partículas por número, depois da preparação é de 62,6 nm, determinado por PCS.

O estado físico da dispersão de PSM do Exemplo 20 é determinado por DSC numa gama de temperaturas entre 20 e 100° C (Fig. 12b). O termograma DSC da dispersão não revela qualquer pico de transição que aponte para a presença partículas amorfas. A ausência de uma segunda transição da ordem de fases (transição “glas”) aponta para um estado físico líquido das partículas dispersas.

Exemplo 21

Fundem-se 4,0 g de Witpsol H35 (Hüls AG. Witten). Dispersam-se 640 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento com ultra-sons por sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se 1,0 g de glicerol, 160 mg de glicocolato de sódio e 4 mg de tiomersal em 34,2 g de água destilada duas vezes. Aquece-se a fase aquosa a 60° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 60° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 80° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento. O tamanho médio das partículas por número, depois da preparação é de 106,9 nm, determinado por PCS.

O estado físico da dispersão de PSM do Exemplo 21 é determinado por DSC numa gama de temperaturas compreendida entre 20 e 100° C (Fig. 12c). O termograma DSC da dispersão não revela qualquer pico de transição que aponte para a presença de partículas amorfas. A ausência de uma segunda transição da ordem de fases (transição “glas”) aponta para um estado físico líquido das partículas dispersas.

Exemplo 22 (Exemplo de previsão)

Fundem-se 4,0 g de Witepsol H42 (Hüls AG. Witten). Dispersam-se 800 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento com ultra-sons por sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se 40 mg de taxol na massa fundida. Dissolvem-se 1,0 g de glicerol, 800 mg de tiloxapol e 4 mg de tiomersal em 33,4 g de água destilada duas vezes. Aquece-se a fase aquosa a 60° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 60° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 80° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento.

Exemplo 23 (Exemplo de previsão)

Fundem-se 4,0 g de Witepsol H42 (Hüls AG. Witten). Dispersam-se 800 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento com ultra-sons por sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se 20 mg de estramustina na massa fundida. Dissolvem-se 1,0 g de glicerol, 800 mg de tiloxapol e 4 mg de tiomersal em 33,4 g de água destilada duas vezes. Aquece-se a fase aquosa a 60° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 60° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 80° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento.

Exemplo 24 (Exemplo de previsão)

Fundem-se 4,0 g de Witepsol H42 (Hüls AG. Witten). Dispersam-se 800 mg de lecitina de soja (Lipoid S 100, Lipoid KG) na massa fundida por tratamento com ultra-sons por

sonda (MSE Soniprep). Dissolvem-se 200 mg de ubidecarenona na massa fundida. Dissolvem-se 1,0 g de glicerol, 800 mg de tiloxapol e 4 mg de tiomersal em 33,4 g de água destilada duas vezes. Aquece-se a fase aquosa a 60° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura por tratamento com ultra-sons por sonda num recipiente de temperatura controlada a 60° C. Passa-se a dispersão prévia cinco vezes através de um homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin Micron Lab 40) de temperatura controlada a 80° C. A pressão de homogeneização é de 800 bares. Deixa-se repousar a dispersão de PSMs à temperatura ambiente para arrefecimento.

Exemplo 25 (Exemplo de previsão)

Fundem-se 4,0 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 80° C. Dissolvem-se 200 mg de estramustina na massa fundida. Dissolvem-se 500 mg de glicocolato de sódio e 1,0 g de glicerol em 32,1 g de água destilada duas vezes. Dispersam-se 2,4 g de lecitina na solução por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Aquece-se a fase aquosa a 80° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura quente por tratamento com ultra-sons (Soniprep MSE) durante 3 min. Homogeneiza-se a dispersão prévia a 800 bares para 5 ciclos num homogeneizador de elevada pressão tipo Micron Lab 40 (APV Gaulin), que é aquecido a 80° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.

Exemplo 26 (Exemplo de previsão)

Fundem-se 4,0 g de ubidecarenona num recipiente de temperatura controlada a 80° C. Dissolvem-se 400 mg de estramustina na massa fundida. Dissolvem-se 500 mg de glicocolato de sódio e 1,0 g de glicerol em 32,1 g de água destilada duas vezes. Dispersam-se 2,4 g de lecitina na solução por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE). Aquece-se a fase aquosa a 80° C e adiciona-se à massa fundida. Dispersa-se previamente a mistura quente por tratamento com ultra-sons (Soniprep, MSE) durante 3 min. Homogeneiza-se a dispersão prévia a 800 bares para 5 ciclos num homogeneizador

de elevada pressão tipo Micron Lab 40 (APV Gaulin), que é aquecido a 80° C. Deixa-se repousar a dispersão à temperatura ambiente para arrefecimento.

LEGENDA DAS FIGURAS

- Fig. 1 Distribuição do tamanho das partículas por número de PSMs de ubidecarenona do Exemplo 2 determinada por espectroscopia de correlação fotônica.
- Fig. 2 Distribuição do tamanho das partículas de pó de ubidecarenona cristalino determinada por difractometria laser. Para a medição, o pó foi disperso numa solução aquosa de glicocolato de sódio a 0,3%.
- Fig. 3 Estabilidade em armazenamento de PSMs de ubidecarenona dos Exemplos 1 e 2; Dependência do tamanho médio das partículas (distribuição do número de PCS) em tempo de armazenamento.
- Fig. 4 Decurso de tempo de homogeneização num Microfluidizador (Microfluidics Corp); Dependência do tamanho médio das partículas das PSMs de ubidecarenona do Exemplo 4 em tempo de homogeneização.
- Fig. 5 Figura microscópica de transmissão de electrões de uma réplica fracturada por congelação das PSMs de ubidecarenona do Exemplo 4 depois de 9 meses de armazenamento a 4° C. O bar corresponde a 100 nm.
- Fig. 6 Distribuição do tamanho das partículas das PSMs de ubidecarenona do Exemplo 5 determinada por difractometria laser.
- Fig. 7 Curva de calibração DSC de suspensões aquosas de ubidecarenona cristalina.
- Fig. 8 Termogramas DCS das PSMs de ubidecarenona dos Exemplos 1, 2, 5, 6 e 7 em comparação com uma suspensão aquosa de ubidecarenona cristalina a 3%.

- Fig. 9 Padrões de difracção de raios X de ângulo amplo de radiações sincrotrónicas da matéria prima em pó de ubidecarenona (a) e das PSMs de ubidecarenona do Exemplo 1 (b).
- Fig. 10 Espectroscopia de ressonância nuclear magnética: espectros de RMN de ^1H de a) uma solução aquosa de glicocolato de sódio; b) uma suspensão da matéria prima em pó de ubidecarenona numa solução aquosa de glicocolato de sódio aquecida acima da temperatura de fusão da ubidecarenona; e c) PSMs de ubidecarenona do Exemplo 10.
- Fig. 11 Termogramas DSC de a) dispersão de PSM de colecalciferol do Exemplo 15 depois de 14 meses armazenado a 4°C ; e b) uma suspensão aquosa de colecalciferol cristalino a 2%.
- Fig. 12 Termogramas DSC de dispersões de PSM de a) Exemplo 19 armazenado à temperatura ambiente durante 10 semanas; b) Exemplo 20 armazenado à temperatura ambiente durante 7 semanas; e c) Exemplo 21 armazenado à temperatura ambiente durante 10 semanas.

Lisboa, - 2 AGO. 2000

Dra. Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial da Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3.º E - 1070-061 LISBOA
Telefs. 213 851 339 - 213 854 613

REIVINDICAÇÕES

1. Partículas compostas por, pelo menos, uma substância pouco solúvel em água, cujo estado físico é sólido e, principalmente cristalino, quando a substância se encontra presente numa fase em massa, caracterizadas pelo facto de a substância se encontrar presente no estado físico líquido nas partículas a uma temperatura inferior ao ponto de fusão da substância quando está no estado em massa, especialmente à temperatura do corpo ou à temperatura ambiente; de as partículas neste estado serem estabilizadas por, pelo menos, um agente de estabilização; e de as partículas terem um tamanho médio de partícula entre 30 e 500 nm.
2. Partículas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo facto de a substância no estado em massa ter um ponto de fusão inferior a aproximadamente 130° C ou de o seu ponto de fusão poder ser baixado para uma temperatura inferior a 130° C mediante a incorporação de aditivos que diminuem o ponto de fusão; e/ou ter uma baixa tendência de recristalização devido às suas propriedades físico-químicas, em particular as indicadas pela equação de Thomson para favorecer o super-arrefecimento dependente do tamanho das partículas; e/ou cuja recristalização da massa fundida é diminuída ou inibida, ou pode ser diminuída ou inibida pela incorporação de aditivos; e/ou que exhibe uma fraca biodisponibilidade depois da administração peroral, de preferência devido à sua baixa solubilidade nos fluidos gastrointestinais.
3. Partículas de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizadas pelo facto de a substância pouco solúvel em água das partículas ser a ubidecarenona.
4. Partículas de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizadas pelo facto de a substância pouco solúvel em água das partículas ser do grupo das seguintes

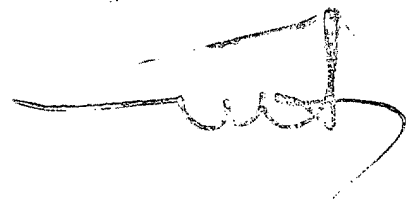


substâncias: vitaminas ou derivados de vitaminas, tais como colecalciferol, succinato ácido de tocoferol; ésteres de colesterol de baixo ponto de fusão, tais como o oleato de colesterol; triglicéridos de baixo ponto de fusão, tais como o trimiristato, o trilaurato; misturas de glicéridos complexas, tais como o Witepsol® H35, Witepsol® H42.

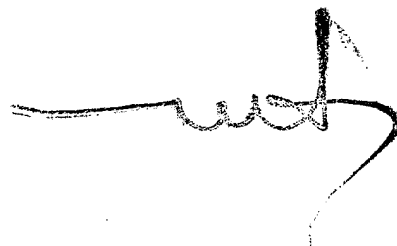
5. Partículas de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizadas pelo facto de o agente de estabilização ser um agente tensioactivo iónico ou não iónico, de preferência do grupo dos fosfolípidos que ocorrem naturalmente bem como dos fosfolípidos sintéticos, seus derivados hidrogenados e as suas misturas; esfingolípidos e glicosfingolípidos; sais de biliar fisiológicos, tais como colato de sódio, desidrocolato de sódio, desoxicolato de sódio, glicocolato de sódio e taurocolato de sódio; ácidos gordos ou álcoois gordos saturados e não saturados; ácidos gordos ou álcoois gordos etoxilados e os seus ésteres e éteres; alquilariol poliéter álcoois, tais como o tiloxapol; ésteres e éteres de açúcares ou de álcoois de açúcares com ácidos gordos ou álcoois gordos; mono-glicéridos e di-glicéridos acetilados ou etoxilados; polímeros sintéticos biodegradáveis, em especial copolímeros de bloco de polioxietileno ou polioxipropileno-óxido; ésteres de sorbitano ou éteres de sorbitano etoxilados; amino ácidos, polipeptídeos e proteínas, em especial gelatina e albumina; peptizadores, tais como o cloreto de alumínio, citrato de sódio e pirofosfato de sódio.
6. Partículas de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelo facto de os agentes de estabilização serem um fosfolípido ou uma mistura de fosfolípidos com sal de tri-hidroxi-biliar, de preferência glicocolato de sódio, ou uma mistura de fosfolípido com tiloxapol.



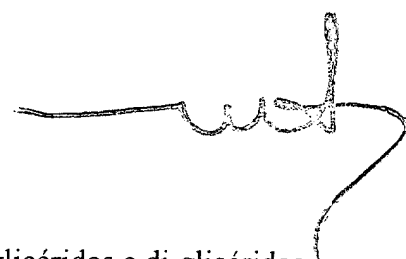
7. Partículas de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizadas pelo facto de as partículas não conterem qualquer quantidade detectável de dissolventes orgânicos tóxicos ou potencialmente prejudiciais.
8. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizadas pelo facto de se incorporar, pelo menos, um aditivo à substância pouco solúvel em água a fim de diminuir o ponto de fusão da substância pouco solúvel em água ou de retardar ou inibir a recristalização da substância pouco solúvel em água depois da fusão.
9. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizadas pelo facto de as partículas serem dispersas num meio de dispersão.
10. Partículas de acordo com a reivindicação 9, caracterizadas pelo facto de o meio de dispersão ser água, etanol, propileno glicol ou metil-isobutil-cetona, ou uma sua mistura, de preferência água.
11. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações 9 e 10, caracterizadas pelo facto de a dispersão ser assepticamente preparada ou ser esterilizada depois da preparação por meio de filtração com esterilização, processamento por autoclave, irradiação raios γ ou qualquer outro método convencional.
12. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações 9 a 11, caracterizadas pelo facto de o meio de dispersão ser completa ou parcialmente removido depois da preparação.



13. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto de se modificarem as características de superfície das partículas.
14. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizadas pelo facto de ser incorporado nas partículas, pelo menos, um agente bioactivo.
15. Processo para a preparação de partículas a partir de, pelo menos, uma substância pouco solúvel em água, cujo estado físico é sólido e fundamentalmente cristalino quando a substância se encontra presente numa fase em massa, caracterizado pelo facto de a substância pouco solúvel em água ou sua a mistura com, pelo menos, um aditivo, ser fundida, e a massa fundida ser misturada e dispersa conjuntamente com, pelo menos, um agente de estabilização num meio de dispersão que não dissolve a substância pouco solúvel em água ou a sua mistura com, pelo menos, um aditivo, para formar partículas com um tamanho médio de partículas compreendido entre 30 e 500 nm, em que a substância pouco solúvel em água se encontra presente no estado físico líquido à temperatura ambiente e/ou à temperatura do corpo.
16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de a substância pouco solúvel em água na fase em massa ter um ponto de fusão aproximadamente inferior a 130° C ou o seu ponto de fusão poder ser baixado para uma temperatura inferior a 130° C mediante a incorporação de aditivos que diminuem o ponto de fusão; e/ou ter uma baixa tendência de recristalização devido às suas propriedades físico-químicas, em particular as indicadas pela equação de Thomson, para favorecer o super-arrefecimento em dependência do tamanho das partículas; e/ou cuja recristalização da massa fundida é diminuída ou inibida, ou pode ser diminuída ou inibida pela junção de aditivos; e/ou que exibe uma fraca biodisponibilidade depois da administração peroral, de preferência devido à sua baixa solubilidade nos fluidos gastrointestinais.

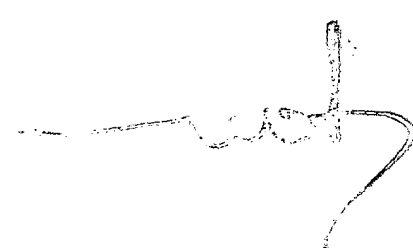


17. Processo de acordo com as reivindicações 15 ou 16, caracterizado pelo facto de a substância pouco solúvel em água ser a ubidecarenona.
18. Processo de acordo com as reivindicações 15 ou 16, caracterizado pelo facto de a substância pouco solúvel em água ser do grupo das substâncias seguintes: vitaminas ou derivados de vitaminas, tais como o coлекаlciferol, succinato do ácido de tocoferol; ésteres de colesterol de baixo ponto de fusão, tais como o oleato de colesterol; triglicéridos de baixo ponto de fusão, tais como o trimiristato, trilaurato; misturas de glicéridos complexas, tais como o Witepsol® H35, Witepsol® H42.
19. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 18, caracterizado pelo facto de o meio de dispersão ser água, etanol, propileno glicol ou metil-isobutil-cetona, ou uma sua mistura, de preferência água.
20. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 19, caracterizado pelo facto de o processo não envolver o uso de dissolventes orgânicos tóxicos ou potencialmente prejudiciais.
21. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 20, caracterizado pelo facto de o agente de estabilização ser um agente tensioactivo iónico ou não iónico, de preferência do grupo dos fosfolípidos que ocorrem naturalmente, bem como dos fosfolípidos sintéticos, dos seus derivados hidrogenados e suas misturas; esfingolípidos e glicosfingolípidos; sais de bílis fisiológicos, tais como colato de sódio, desidrocolato de sódio, desóxicolato de sódio, glicocolato de sódio e taurocolato de sódio; ácidos gordos ou álcoois gordos saturados e não saturados; ácidos gordos ou álcoois gordos etoxilados e seus ésteres e éteres; alquilaril-poliéter álcoois, tais como o tiloxapol; ésteres e éteres de açúcares ou de álcoois



de açúcares com ácidos gordos ou álcoois gordos; mono-glicéridos e di-glicéridos acetilados ou etoxilados; polímeros sintéticos biodegradáveis, em especial copolímeros de bloco de polioxietileno ou polioxipropileno-óxido; ésteres de sorbitano ou éteres de sorbitano etoxilados; amino ácidos, polipéptidos e proteínas, em especial gelatina e albumina; peptizadores, tais como o cloreto de alumínio, citrato de sódio e pirofosfato de sódio.

22. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo facto de o agente de estabilização ser um fosfolípido ou uma mistura de fosfolípidos com sal de tri-hidroxi-bilis, de preferência glicocolato de sódio, ou uma mistura de fosfolípidos com tiloxapol.
23. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 22, caracterizado pelo facto de a dispersão da massa fundida e do meio de dispersão ser realizada por homogeneização a alta pressão.
24. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo facto de, antes da dispersão por homogeneização a alta pressão, a massa fundida ser previamente dispersa no meio de dispersão por meio de tratamento com ultra-sons, homogeneização de rotor-estabilizador, mistura com remoinho, agitação e mistura.
25. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 24, caracterizado pelo facto de, pelo menos, um agente bioactivo ser dissolvido, solubilizado ou disperso na massa fundida antes da dispersão da massa fundida no meio de dispersão.

- 
26. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 24, caracterizado pelo facto de se incorporarem, pelo menos, um agente bioactivo nas partículas depois da preparação da dispersão da massa fundida no meio de dispersão.
 27. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo facto de o agente bioactivo ser incorporado nas partículas por tratamento com ultra-sons.
 28. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 27, caracterizado pelo facto de se adicionar, pelo menos, um agente de estabilização à formulação e/ou ser parcial ou completamente permutado, de preferência por meio de diálise ou ultrafiltração, depois da preparação da dispersão.
 29. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 28, caracterizado pelo facto de, depois da formação da dispersão, ser esterilizada, de preferência por tratamento com autoclave ou filtração por esterilização.
 30. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 29, caracterizado pelo facto de, depois da formação da dispersão, se reduzir o volume do meio de dispersão ou se remover da formulação.
 31. Composição farmacêutica que compreende partículas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 ou conforme preparadas por um processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 30.



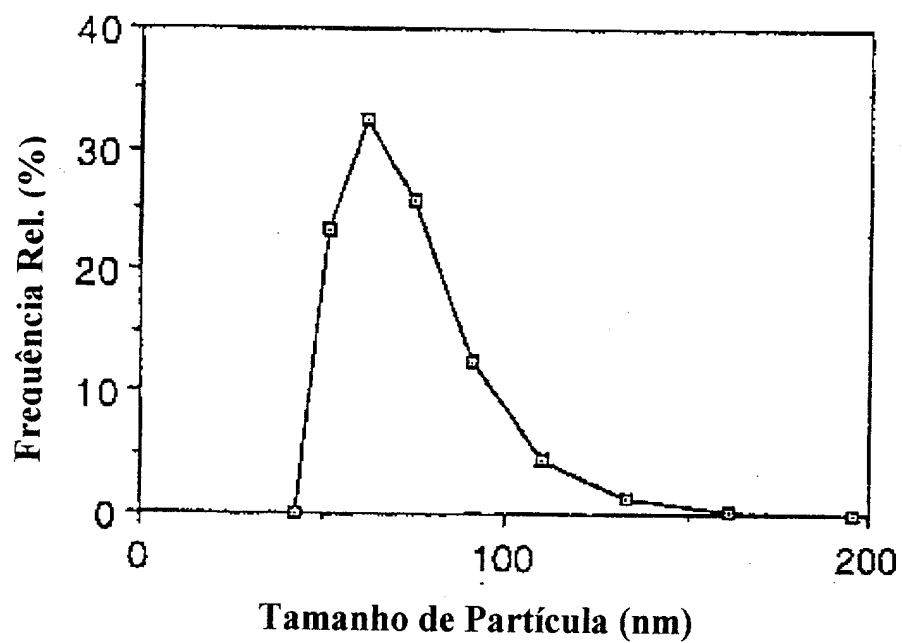
32. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 ou conforme preparadas por um processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 30, constituídas por ou contem, pelo menos, um agente terapêutico ou de diagnóstico.
33. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 ou conforme preparadas por um processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 30, constituídas por, pelo menos, um herbicida, pesticida, insecticida, fungicida ou fertilizante, ou contem, pelo menos, um insecticida, herbicida ou pesticida, tal como acefato, ciflutrina, azinfosfometilo, cipermetrina, flencofos, permetrina, piperonal, tetrametrina e trifuralina, para ser usado na agricultura e no cultivo de plantas.
34. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 ou conforme preparadas por um processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 30, mas não contendo agentes terapêuticos ou de diagnóstico ou herbicidas, pesticidas, insecticidas, fungicidas ou fertilizantes, para uso em produtos para nutrição, alimentares ou cosméticos.
35. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 ou conforme preparadas por um processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 30, constituídas por ubidecarenona para serem usadas de acordo com qualquer das reivindicações 32 a 34.
36. Partículas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 ou conforme preparadas por um processo de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 30, constituídas por, pelo menos, uma substância pouco solúvel em água do grupo das seguintes substâncias: vitaminas ou derivados de vitaminas, tais como colecalciferol, succinato do ácido de tocoferol; ésteres de colesterol de baixo

ponto de fusão, tais como o oleato de colesterol; triglicéridos de baixo ponto de fusão, tais como o trimiristato, trilaurato; misturas de glicéridos complexas, tais como o Witepsol[®] H35, Witepsol[®] H42, para uso de acordo com qualquer das reivindicações 32 a 34.

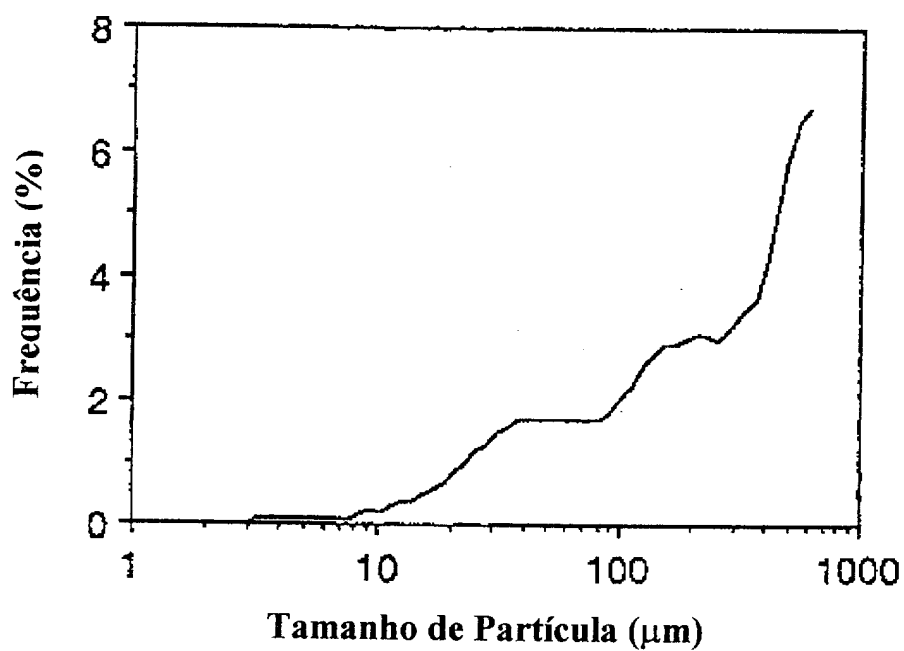
Lisboa,

- 2 AGO. 2000

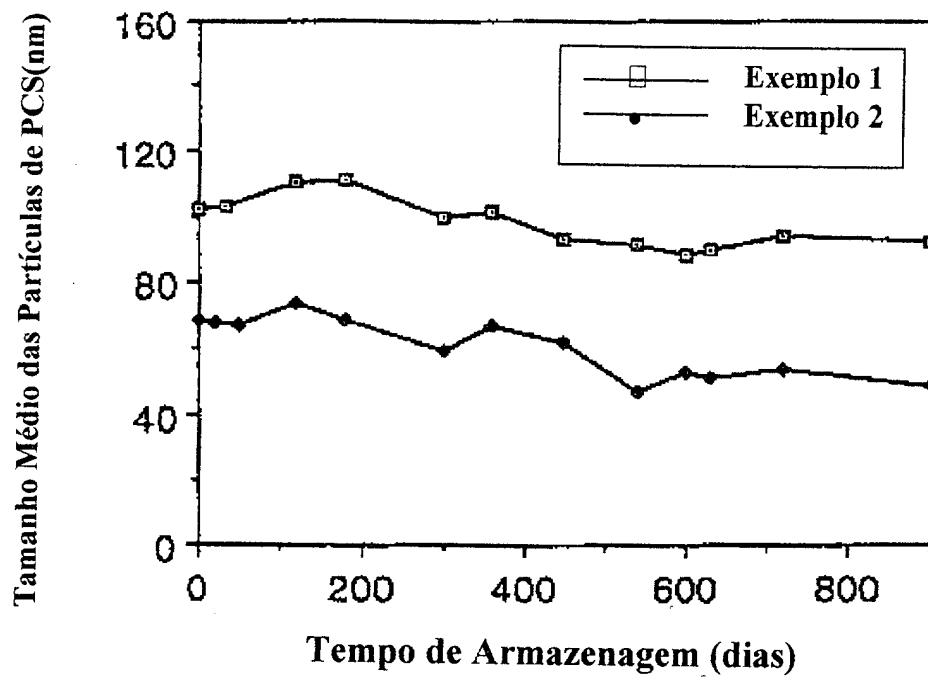
Dra. Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial de Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3.º E - 1070-051 LISBOA
Telefs. 213 851 339 - 213 854 613



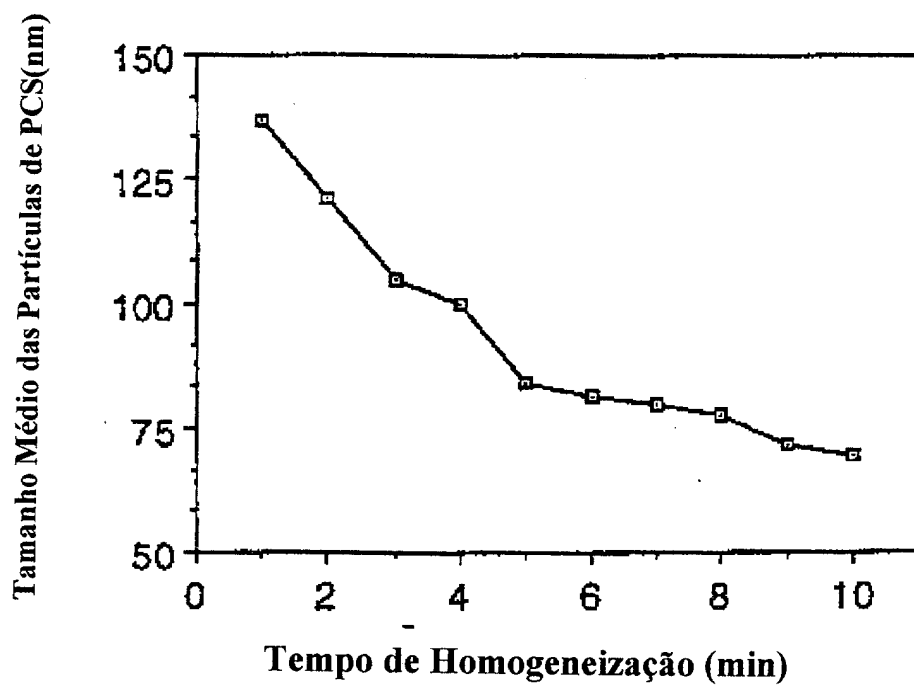
- Fig. 1 -



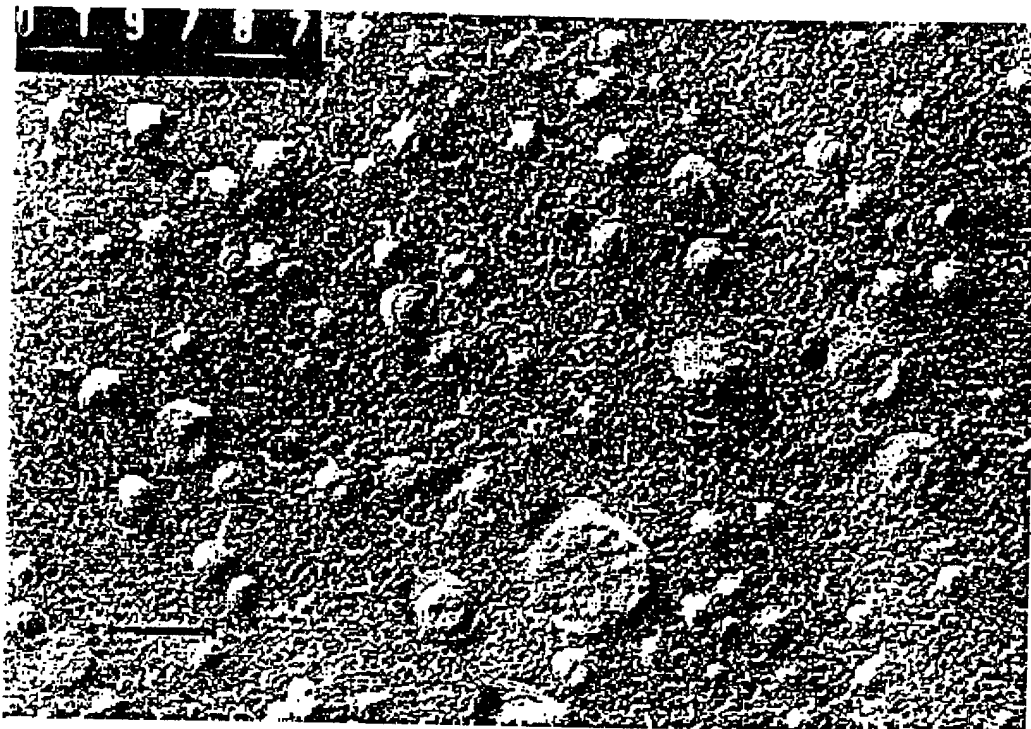
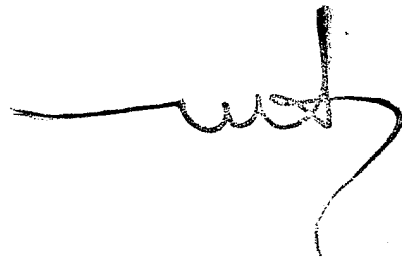
- Fig. 2 -



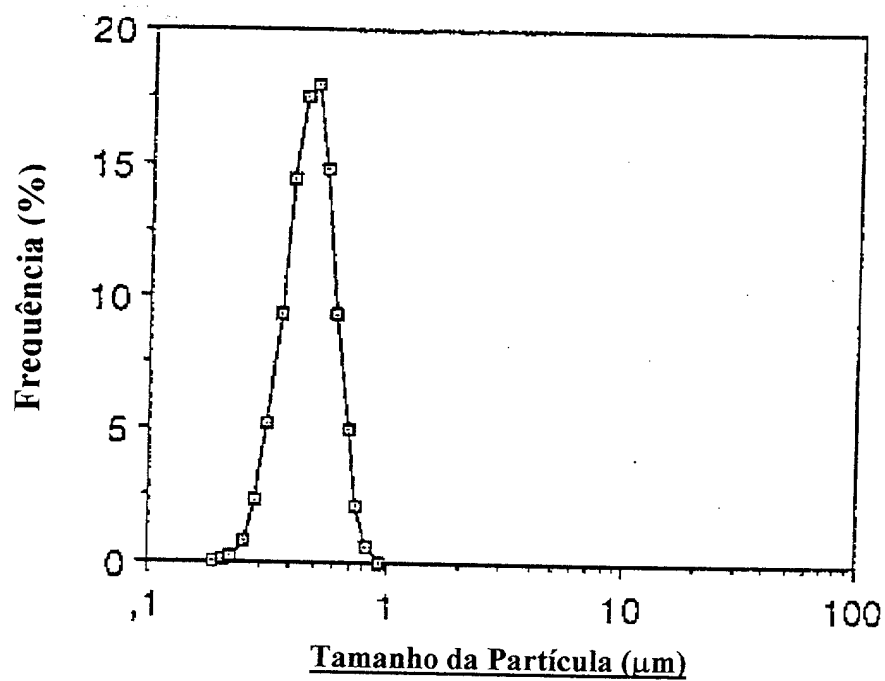
- Fig. 3 -



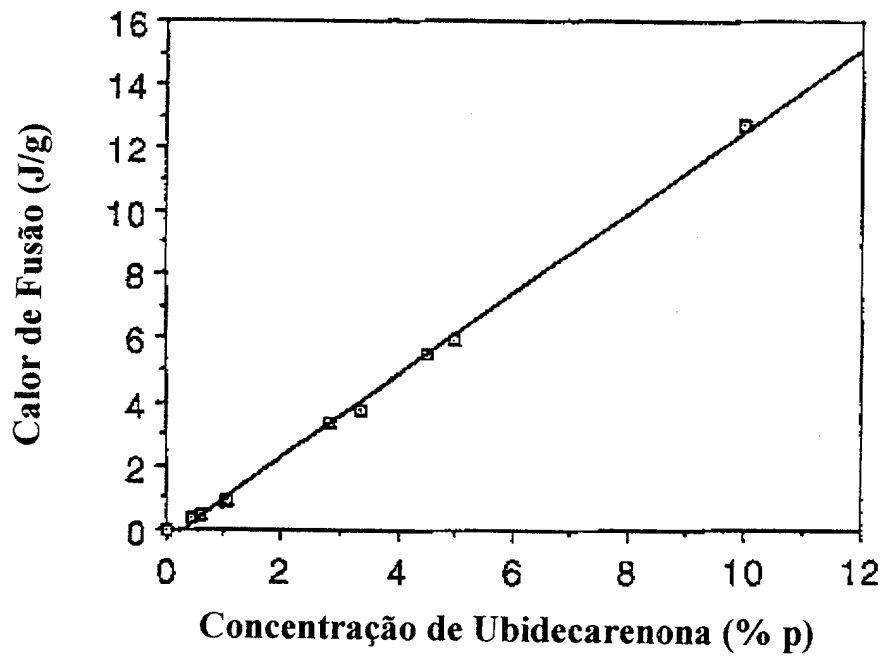
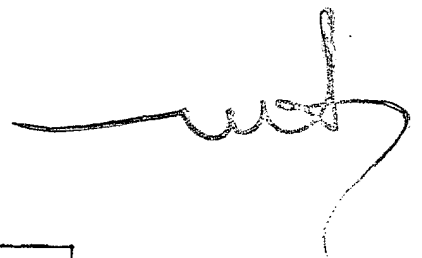
- Fig. 4 -



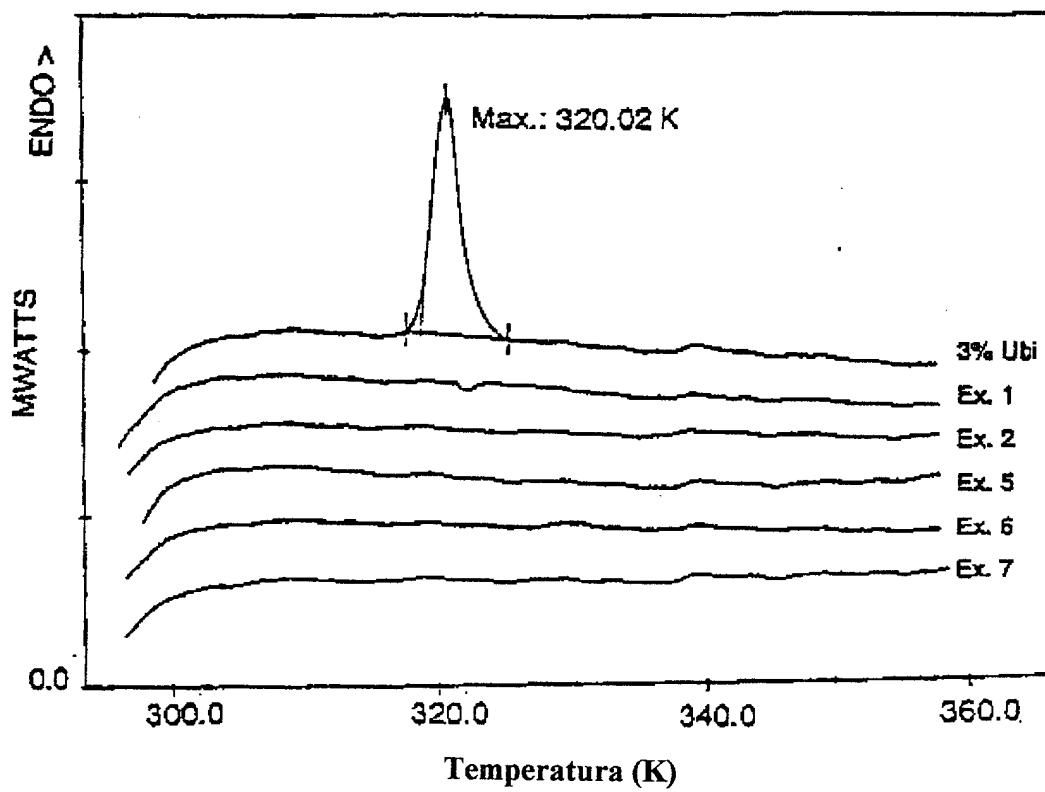
- Fig. 5 -



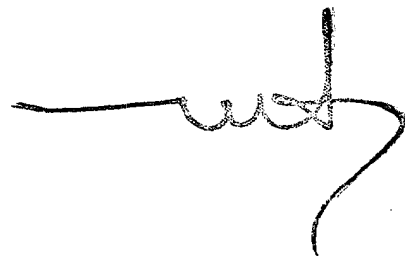
- Fig. 6 -



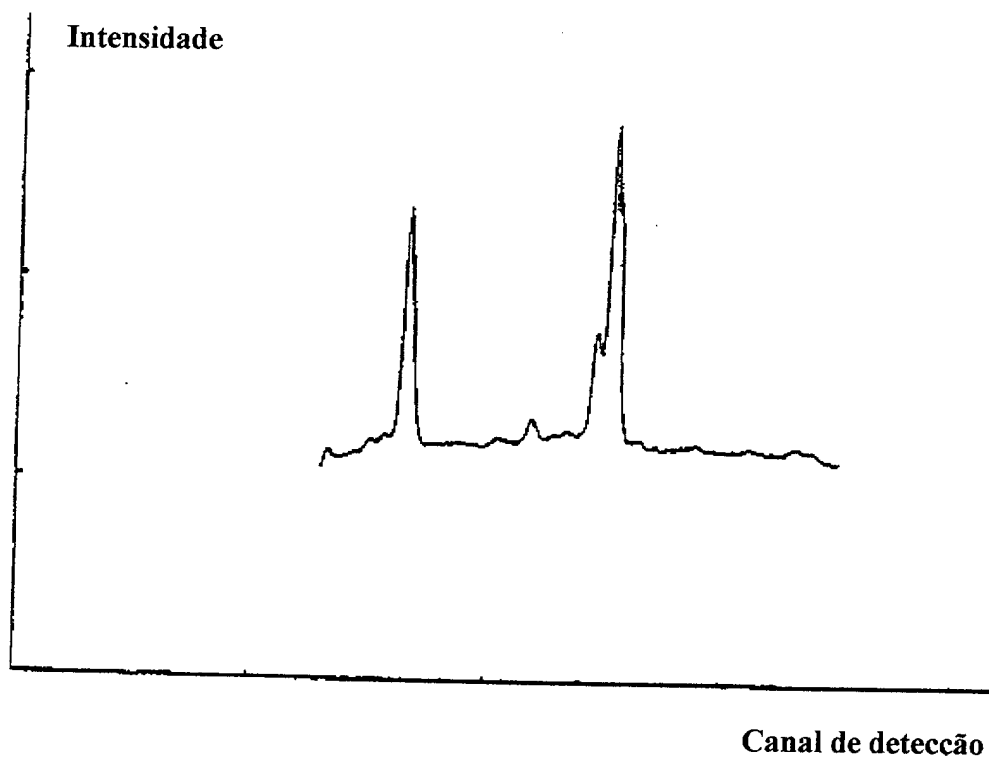
- Fig. 7 -



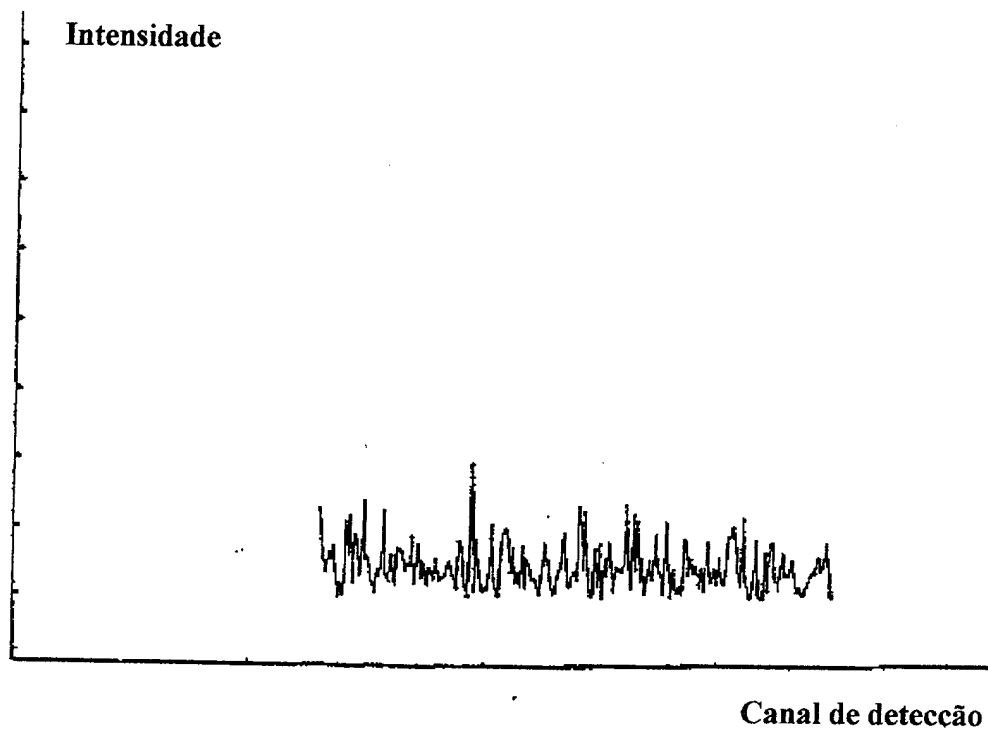
- Fig. 8 -



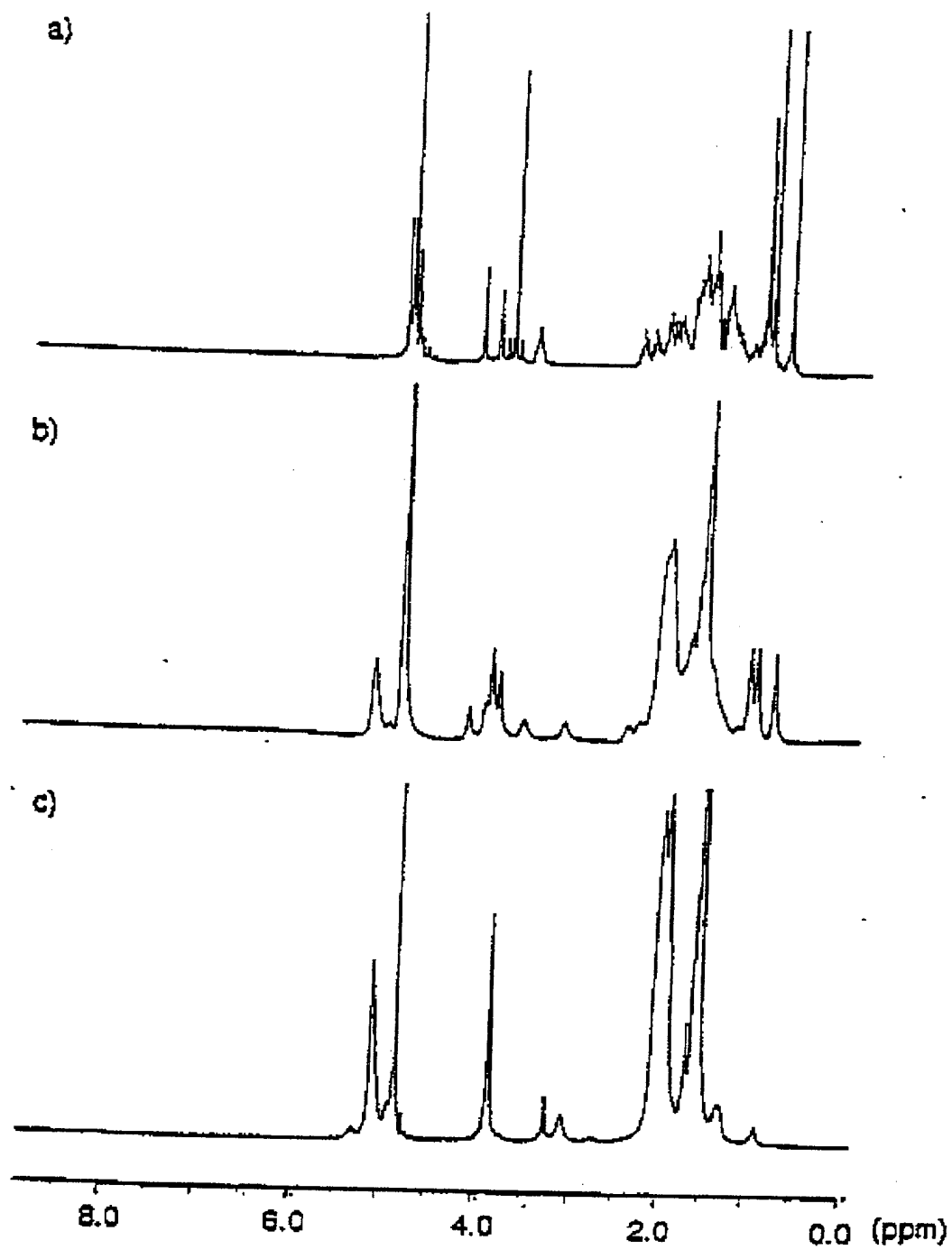
a)



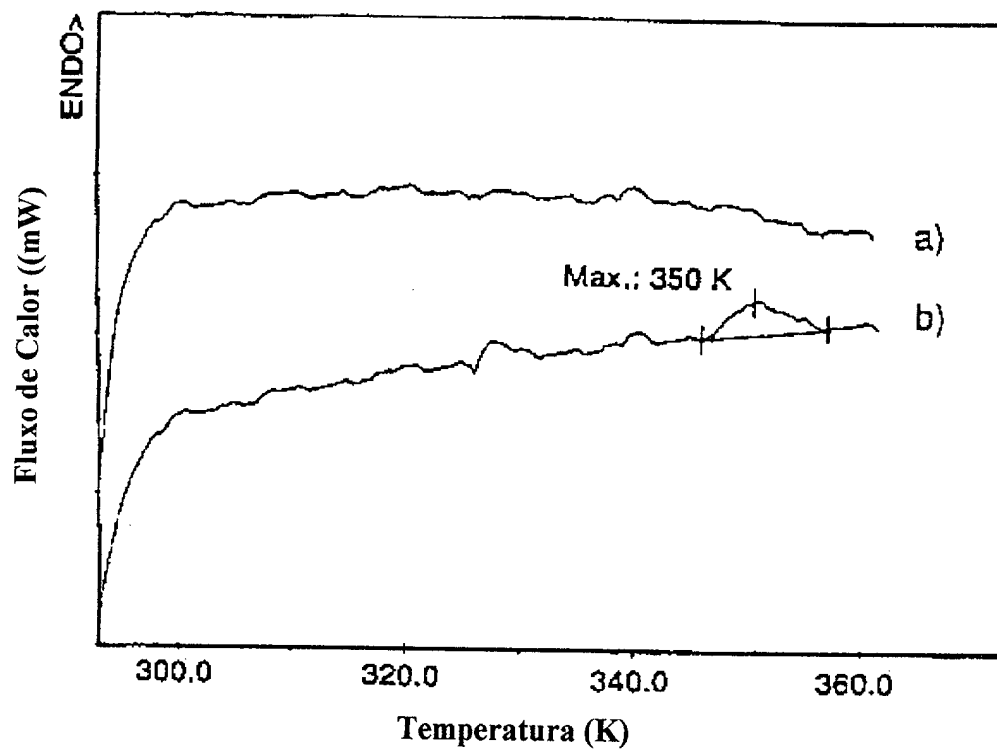
b)



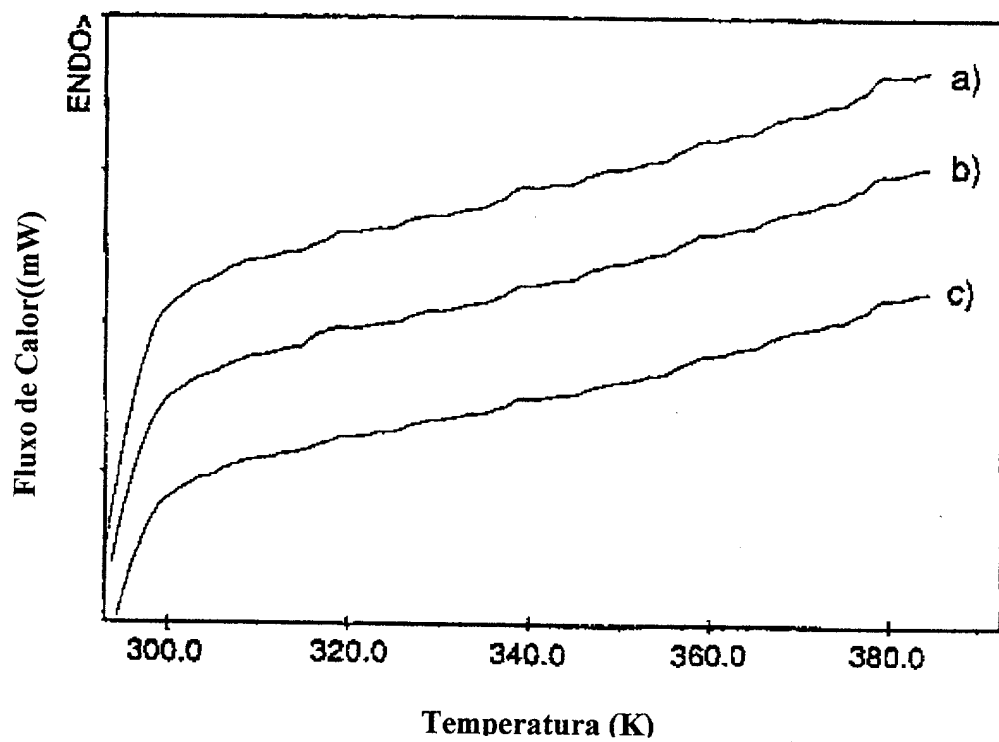
- Fig. 9 -



- Fig. 10 -



- Fig. 11 -



- Fig. 12 -