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

(11) BR 112015015870-6 B1

(22) Data do Depósito: 14/01/2014

(45) Data de Concessão: 27/09/2022

(54) Título: USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 47/10; A61K 9/00; A61K 9/06; A61K 9/20; A61K 9/48; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/02/2013 US 61/752,309.

(73) Titular(es): INFIRST HEALTHCARE LIMITED.

(72) Inventor(es): ROBIN MARK BANNISTER; JOHN BREW; WILSON CAPARRÓS-WANDERLEY; SUZANNE JANE DILLY; OLGA PLEGUEZUELOS MATEO; GREGORY ALAN STOLOFF.

(86) Pedido PCT: PCT EP2014050627 de 14/01/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/117999 de 07/08/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/06/2015

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A presente descrição descreve composição farmacêuticas, métodos de preparação de tais composições farmacêuticas, e métodos e usos do tratamento de uma inflamação crônica e/ou doença inflamatória em um indivíduo utilizando tais composições farmacêuticas.

“USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] Este pedido continuação em parte reivindica prioridade de conformidade com 35 U.S.C. § 120 do pedido de patente US 13/365.824, depositado em 3 de fevereiro de 2012, um pedido continuação em parte que reivindica prioridade para o pedido de patente PCT/GB2011/052115, depositado em 31 de outubro de 2011, um pedido de patente internacional que reivindica prioridade para GB 1018289.7, depositado em 29 de outubro de 2010, e reivindica prioridade para o pedido de patente US 13/365.828, depositado em 3 de fevereiro de 2012, e reivindica prioridade para GB 1113730.4, depositado em 10 de agosto de 2011, GB 1113729.6, depositado em 10 de agosto de 2011, GB 1113728.8, depositado em 10 de agosto de 2011, e GB 1101937.9, depositado em 4 de fevereiro de 2011, cada um dos quais está por meio deste incorporado pela referência na sua íntegra.

[002] Inflamação envolve a ativação do sistema imune em resposta a estímulo prejudicial, tais como, por exemplo, um patógeno, infecção, irritação ou dano nas células. Como uma resposta estereotipada, inflamação é um mecanismo de imunidade inata, comparada com imunidade adaptativa, que é específica para cada patógeno. Inflamação pode ser classificada tanto como aguda quanto crônica. De uma forma geral, inflamação aguda é mediada por granulócitos, enquanto inflamação crônica é mediada por células mononucleares tais como monócitos e linfócitos.

[003] Inflamação aguda é uma resposta protetora inicial do corpo para remover um estímulo prejudicial, mantendo integridade do tecido e contribuindo para reparo do tecido. Ela é uma parte do sistema de defesa natural do corpo contra lesão e doença e, na ausência de inflamação aguda, feridas e infecções nunca curam e destruição progressiva do tecido comprometeria a sobrevivência do organismo.

[004] O processo de inflamação aguda é iniciado por células já

presentes em todos os tecidos, principalmente macrófagos residentes, células dendríticas, histiócitos, células de Kupffer, mastócitos, células endoteliais vasculares e células do músculo liso vascular. No início de ação de um estímulo prejudicial, essas células passam por ativação e liberam moléculas mediadoras e sensibilizadoras inflamatórias, tais como, por exemplo, citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas pró-inflamatórias, leucotrienos, histamina, serotonina, proteases neutras, bradicinina e óxido nítrico. Essas moléculas inflamatórias modulam uma série complexa de eventos biológicos envolvendo componentes celulares e acelulares do sistema vascular local, do sistema imune e do local do tecido lesionado para propagar e madurar a resposta inflamatória. Esses eventos são responsáveis por elicitar uma resposta inflamatória aguda, tipicamente caracterizada por 1) vasodilatação que aumenta o fluxo sanguíneo para o tecido, por meio disto causando eritema (vermelhidão e quentura), que pode estender além deste local (a resposta a eritema); 2) permeabilidade do vaso sanguíneo que aumenta o vazamento de plasma para o tecido, por meio disto causando edema (inchaço); 3) alteração da excitabilidade de certos neurônios sensoriais, causando hipersensibilidade e dor; 4) estímulo da liberação de moléculas indutoras de inflamação tais como, por exemplo, neuropeptídeos tipo substância P (SP) e peptídeo relacionado com gene da calcitonina (CGRP), prostaglandinas e aminoácidos tipo glutamato das terminações do nervo periférico; e 5) aumento de migração de leucócitos, principalmente granulócitos, dos vasos sanguíneos para o tecido. Uma resposta inflamatória aguda exige que constante estimulação seja sustentada e tem que ser ativamente terminada quando não mais necessária. Consequentemente, inflamação aguda cessa uma vez que o estímulo prejudicial tenha sido removido.

[005] Entretanto, estimulação nociva severa ou prolongada resulta em uma resposta inflamatória crônica que leva a um deslocamento

progressivo no tipo de células presentes no local de lesão do tecido. Inflamação crônica pode ser caracterizada como a destruição e cura simultâneas do tecido pelo processo inflamatório, com o resultado líquido de provocar lesão em vez de mediar reparo. Como tal, inflamação crônica é uma doença. Como uma resposta inflamatória pode ocorrer em qualquer lugar no corpo, inflamação crônica tem sido implicada na patofisiologia de uma ampla variedade de desordens aparentemente não relacionadas que sustenta um grande e variado grupo de doenças de humanos. Por exemplo, inflamação crônica é envolvida em doenças tão diversas quanto doenças cardiovasculares, cânceres, alergias, obesidade, diabetes, doenças do sistema digestivo, doenças degenerativas, desordens autoimunes e doença de Alzheimer.

[006] Tentativas de tratar inflamação crônica têm encontrado sucesso limitado. Isto é atribuído, em parte, ao fato de que a etiologia de inflamação crônica é uma resposta complexa baseada, em parte, nas várias moléculas indutoras de inflamação e na pluralidade de moléculas mediadoras e sensibilizantes de inflamação que parece elicitar inflamação por meio de mecanismo redundante. Além do mais, além de bloquear moléculas pró-inflamatórias, muitas drogas anti-inflamatórias também inibem laços regulatórios que liberam moléculas anti-inflamatórias endógenas. Por exemplo, NSAIDs reduzem inflamação bloqueando a atividade enzimática de ciclo-oxigenase, uma enzima chave que catalisa a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas e leucotrienos. Assim, NSAIDs reduzem inflamação, impedindo a síntese de todas as prostaglandinas. Entretanto, NSAIDs não somente impedem a síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias, esses compostos também impedem a síntese de prostaglandinas anti-inflamatórias. Consequentemente, NSAIDs têm sucesso limitado, já que eles bloqueiam resposta anti-inflamatória endógena, que, em alguns casos, pode prolongar a inflamação crônica. Portanto, compostos, composições, usos e métodos que preferencialmente inibem respostas pró-inflamatórias seriam

altamente desejáveis para o tratamento de inflamação crônica.

[007] A presente especificação descreve composições farmacêuticas e métodos para tratar um indivíduo que sofre de uma inflamação crônica. As composições farmacêuticas descritas aqui são essencialmente um sistema de distribuição de lipídio que permite que um composto terapêutico com atividade anti-inflamatória seja distribuído de uma maneira que inibe mais efetivamente uma resposta pró-inflamatória. O resultado final é um tratamento melhorado para inflamação crônica.

SUMÁRIO

[008] Aspectos da presente especificação descrevem uma composição farmacêutica compreendendo um composto terapêutico e um adjuvante farmaceuticamente aceitável. Um composto terapêutico pode ter uma atividade anti-inflamatória. Outros aspectos da presente especificação descrevem uma composição farmacêutica compreendendo um composto terapêutico descrito aqui, um solvente farmaceuticamente aceitável e um adjuvante farmaceuticamente aceitável. Em outros aspectos, as composições farmacêuticas descritas aqui compreendem adicionalmente um agente estabilizante farmaceuticamente aceitável.

[009] Outros aspectos da presente especificação descrevem um método para preparar uma composição farmacêutica, o método compreendendo a etapa de colocar um composto terapêutico em contato com um adjuvante farmaceuticamente aceitável em condições que permitem a formação da composição farmacêutica. Outros aspectos da presente especificação descrevem um método para preparar uma composição farmacêutica, o método compreendendo as etapas de: a) colocar um solvente farmaceuticamente aceitável em contato com um composto terapêutico em condições que permitem que o composto terapêutico dissolva no solvente farmaceuticamente aceitável, por meio disto formando uma solução, em que o composto terapêutico tem atividade anti-inflamatória, e b) colocar a solução

formada na etapa (a) em contato com um adjuvante farmaceuticamente aceitável em condições que permitem a formação da composição farmacêutica. Em outros aspectos, o método para preparar descrito aqui compreende adicionalmente c) remover o solvente farmaceuticamente aceitável da composição farmacêutica.

[0010] Outros aspectos da presente especificação descrevem uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica preparada de acordo com um método compreendendo a etapa de colocar um composto terapêutico em contato com um adjuvante farmaceuticamente aceitável em condições que permitem a formação da composição farmacêutica. Outros aspectos da presente especificação descrevem uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica preparada de acordo com um método compreendendo as etapas de: a) colocar um solvente farmaceuticamente aceitável em contato com um composto terapêutico em condições que permitem que o composto terapêutico dissolva no solvente farmaceuticamente aceitável, por meio disto formando uma solução, em que o composto terapêutico tem atividade anti-inflamatória, e b) colocar a solução formada na etapa (a) em contato com um adjuvante farmaceuticamente aceitável em condições que permitem a formação da composição farmacêutica. Em outros aspectos, o método para preparar uma composição farmacêutica descritas aqui compreende adicionalmente c) remover o solvente farmaceuticamente aceitável da composição farmacêutica.

[0011] Outros aspectos da presente especificação descrevem um método de tratar um indivíduo com uma inflamação crônica, o método compreendendo a etapa de administrar no indivíduo necessitado da mesma uma composição farmacêutica descrita aqui, em que a administração resulta em uma redução em um sintoma associado com a inflamação crônica, por meio disto tratando o indivíduo.

[0012] Outros aspectos da presente especificação descrevem um uso

de uma composição farmacêutica descrita aqui na fabricação de uma droga para o tratamento de uma inflamação crônica.

[0013] Outros aspectos da presente especificação descrevem um uso de uma composição farmacêutica descrita aqui para o tratamento de uma inflamação crônica.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0014] **FIG. 1** mostra os efeitos de uma composição farmacêutica descrita aqui na sobrevivência contra desafio letal de Influenza A/PR/8/34. Ibuprofeno 335 μg = Grupo A; Ctrol ORAL = Grupo B; e ibuprofeno 335 μg o/e ORAL (BC1054) = Grupo C.

[0015] **FIG. 2** mostra os efeitos de uma composição farmacêutica descrita aqui nos níveis *in vivo* de citocinas Th2 nos pulmões de camundongos sobreviventes. FIG. 2A mostra um gráfico dos efeitos de uma composição farmacêutica descrita aqui nos níveis *in vivo* de IL-10, ao passo que a FIG. 2B mostra um gráfico dos efeitos de uma composição farmacêutica descrita aqui nos níveis *in vivo* de IL-4. BC1054 ORAL = Grupo A; Veículo ORAL = Grupo B; e Lipídio BC1054 ORAL = Grupo C.

[0016] **FIG. 3** mostra os efeitos de uma composição farmacêutica descrita aqui nos níveis *in vivo* de citocinas Th2 nos pulmões de camundongos sobreviventes. Figura 3A mostra um gráfico dos efeitos de uma composição farmacêutica descrita aqui nos níveis *in vivo* de IL-10; Figura 3B mostra um gráfico dos efeitos de uma composição farmacêutica descrita aqui nos níveis *in vivo* de TNF-α; e FIG. 3C mostra um gráfico dos efeitos de uma composição farmacêutica descrita aqui nos níveis *in vivo* de IFN-γ. BC1054 ORAL = Grupo A; Veículo ORAL = Grupo B; e Lipídio BC1054 ORAL = Grupo C.

[0017] **FIG. 4** mostra os efeitos de uma composição farmacêutica descrita aqui em artrite usando um modelo murino de artrite induzida por anticorpo de α-colágeno. PBS = Grupo A; Enbrel = Grupo B; Veículo

metilcelulose = Grupo C; 40 mg/kg droga precursora = Grupo D; BC1054 veículo = Grupo E; BC1054 20 mg/kg = Grupo F; e BC1054 30 mg/kg = Grupo G.

DESCRIÇÃO

[0018] Aspectos da presente especificação descrevem, em parte, uma composição. Uma composição descrita aqui é geralmente administrada como uma composição farmaceuticamente aceitável. Na forma aqui usada, a expressão "farmaceuticamente aceitável" refere-se a qualquer entidade ou composição molecular que não produz uma reação adversa, alérgica ou outra reação desfavorável ou indesejada quando administrada em um indivíduo. Na forma aqui usada, a expressão “composição farmaceuticamente aceitável” é sinônima da “composição farmacêutica” e significa uma concentração terapeuticamente efetiva de um ingrediente ativo, tal como, por exemplo, qualquer dos compostos terapêuticos descritos aqui. Uma composição farmacêutica descrita aqui é adequada para aplicações médicas e veterinárias. Uma composição farmacêutica pode ser administrada em um indivíduo sozinha, ou em combinação com outros ingredientes ativos, agentes, drogas ou hormônios suplementares.

[0019] Uma composição farmacêutica descrita aqui pode opcionalmente incluir um carreador farmaceuticamente aceitável que facilita o processamento de um ingrediente ativo em composições farmaceuticamente aceitáveis. Na forma aqui usada, a expressão “carreador farmacologicamente aceitável” é sinônima de “carreador farmacológico” e significa qualquer carreador que substancialmente não tem efeito detrimental a longo prazo ou permanente quando administrado e engloba expressões tais como “veículo, estabilizante, diluente, aditivo, auxiliar ou excipiente farmacologicamente aceitável”. Um carreador como este geralmente é misturado com um composto ativo ou deixado diluir ou encerrar o composto ativo e pode ser um agente sólido, semissólido ou líquido. Entende-se que os ingredientes ativos

podem ser solúveis ou podem ser entregues como uma suspensão no carreador ou diluente desejado. Qualquer de uma variedade de carreadores farmaceuticamente aceitáveis pode ser usada incluindo, sem limitações, meio aquoso tais como, por exemplo, água, salina, glicina, ácido hialurônico e similares; carreadores sólidos tais como, por exemplo, manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, glicose, sacarose, carbonato de magnésio, e similares; solventes; meio de dispersão; revestimentos; agentes antibacterianos e antifúngicos; agentes isotônicos e de atraso de absorção; ou qualquer outro ingrediente inativo. Seleção de um carreador farmacologicamente aceitável pode depender do modo de administração. Exceto até o ponto em que qualquer carreador farmacologicamente aceitável é incompatível com o ingrediente ativo, seu uso em composições farmaceuticamente aceitáveis é contemplado. Exemplos não limitantes de usos específicos de tais carreadores farmacêuticos podem ser encontrados em Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7th ed. 1999); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20th ed. 2000); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10th ed. 2001); e Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4th edition 2003). Esses protocolos são procedimentos de rotina e quaisquer modificações estão bem dentro do escopo dos versados na técnica e dos preceitos aqui.

[0020] Uma composição farmacêutica descrita aqui pode opcionalmente incluir, sem limitações, outros componentes farmaceuticamente aceitáveis (ou componentes farmacêuticos), incluindo, sem limitações, tampões, conservantes, ajustadores de tonicidade, sais, antioxidantes, agentes de ajuste de osmolalidade, substâncias fisiológicas,

substâncias farmacológicas, agentes de encorpamento, agentes emulsificantes, agentes umectantes, agentes edulcorantes e flavorizantes, e similares. Vários tampões e dispositivos para ajustar o pH podem ser usados para preparar uma composição farmacêutica descrita aqui, desde que a preparação resultante seja farmaceuticamente aceitável. Tais tampões incluem, sem limitações, tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato, salina tamponada neutra, salina tamponada de fosfato e tampões de borato. Entende-se que ácidos ou bases podem ser usados para ajustar o pH de uma composição de acordo com a necessidade. Antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitações, metabissulfeto de sódio, tiossulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Conservantes adequados incluem, sem limitações, cloreto de benzalcônio, timerosal clorobutanol, acetato de fenilmercúrio, nitrato de fenilmercúrio, uma composição de oxicloro estabilizada e quelantes, tais como, por exemplo, DTPA ou DTPA-bisamida, cálcio DTPA, e CaNaDTPA-bisamida. Ajustadores de toxicidade adequados em uma composição farmacêutica incluem, sem limitações, sais tais como, por exemplo, cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol ou glicerina e outro ajustador de toxicidade farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser fornecida como um sal e pode ser formada com muitos ácidos, incluindo, mas sem limitações, clorídrico, sulfúrico, acético, lático, tartárico, málico, succínico, etc. Sais tendem ser mais solúveis em solventes aquosos ou outros solventes protônicos do que são formas bases livres correspondentes. Entende-se que essas e outras substâncias conhecidas na técnica de farmacologia podem ser incluídas em uma composição farmacêutica.

[0021] Em uma modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui compreende um composto terapêutico com atividade anti-inflamatória e um adjuvante farmaceuticamente aceitável. Em uma outra modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui compreende um composto terapêutico

com atividade anti-inflamatória, um solvente farmaceuticamente aceitável e um adjuvante farmaceuticamente aceitável. Em aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender adicionalmente um agente estabilizante farmaceuticamente aceitável. Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender adicionalmente um carreador farmaceuticamente aceitável, um componente farmaceuticamente aceitável, ou tanto um carreador farmaceuticamente aceitável quanto um componente farmaceuticamente aceitável.

[0022] Aspectos da presente especificação descrevem, em parte, um composto terapêutico. Um composto terapêutico é um composto que fornece atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, alívio, tratamento, ou prevenção de doença, ou afeta a estrutura ou qualquer função do corpo do homem ou animais. Um composto terapêutico descrito aqui pode ser usado na forma de um sal, solvato, ou solvato de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, o cloridrato. Adicionalmente, composto terapêutico descrito aqui pode ser provido como racematos, ou como enantiômeros individuais, incluindo o R- ou S-enantiômero. Assim, o composto terapêutico descrito aqui pode compreender um R-enantiômero somente, um S-enantiômero somente, ou uma combinação tanto de um R-enantiômero quanto de um S-enantiômero de um composto terapêutico. Um composto terapêutico descrito aqui pode ter atividade anti-inflamatória.

[0023] Em uma modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de uma molécula que induz inflamação. Em um aspecto desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de substância P (SP), peptídeo relacionado com gene da calcitonina (CGRP), glutamato, ou uma combinação dos mesmos. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma

atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de SP, CGRP, glutamato, ou uma combinação dos mesmos liberada de um neurônio sensorial, por exemplo, em pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90% ou pelo menos 95%. Ainda em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de SP, CGRP, glutamato, ou uma combinação dos mesmos liberada de um neurônio sensorial em uma faixa, por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, ou cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70%.

[0024] Prostaglandinas mediam uma resposta inflamatória localizada e são envolvidas em todas as funções inflamatórias através da ação em receptores de prostaglandina e mediam sinalização inflamatória incluindo quimiotaxia (macrófagos, neutrófilos e eosinófilos), vasodilatação e algesia. Entretanto, a resposta inflamatória mediada por PG é autolimitante (determinante). O principal fator de resolução é uma prostaglandina denominada 15dPGJ2, que é um agonista endógeno de receptor ativado por sinalização do proliferador de peroxissomo gama (PPAR-γ). Caminho de

sinalização de PPARγ 1) induz apoptose de células de Macrófago M1, por meio disto reduzindo os níveis de Citocinas pró-inflamatórias Th1 e 2) promove diferenciação de monócitos em células de Macrófago M2. Células de Macrófago M2 produzem e liberam citocinas anti-inflamatórias Th2.

[0025] Em uma modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de uma prostaglandina que induz inflamação. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de uma prostaglandina que induz inflamação liberada de um neurônio sensorial, por exemplo, em pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90% ou pelo menos 95%. Ainda em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de uma prostaglandina que induz inflamação liberada de um neurônio sensorial em uma faixa, por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, ou cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70%.

[0026] Em uma outra modalidade, um composto terapêutico descrito

aqui tem uma atividade anti-inflamatória substancialmente similar a 15dPGJ2. Em aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória que é, por exemplo, pelo menos 5%, pelo menos 15%, pelo menos 25%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90% ou pelo menos 95% da atividade observada para 15dPGJ2. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui uma atividade anti-inflamatória que é em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 25% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 80% a cerca de 90%, cerca de 25% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 70% a cerca de 80%, cerca de 25% a cerca de 70%, cerca de 50% a cerca de 70%, cerca de 25% a cerca de 60%, cerca de 50% a cerca de 60%, ou cerca de 25% a cerca de 50% da atividade observada para 15dPGJ2.

[0027] Os receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPARs) são um grupo de proteínas receptoras nucleares que funciona como fatores de transcrição que regulam a expressão de genes. Todos PPARs são conhecidos por heterodimerizar com o receptor de retinoide X (RXR) e ligar em regiões específicas no DNA de genes alvos denominados elementos de resposta hormonal do proliferador de peroxissomo (PPREs). PPARs exercem papéis essenciais na regulação de diferenciação, desenvolvimento e metabolismo celular (carboidrato, lipídio, proteína), e tumorigênese de organismos superiores. A família compreende três elementos, PPAR-α, PPAR-γ e PPAR-δ (também conhecidos como PPAR-β). PPAR-α é expresso em fígado, rim, coração, músculo, tecido adiposo, bem como outros tecidos. PPAR-δ é expresso em muitos tecidos, mas notadamente no cérebro, tecido

adiposo e pele. PPAR-γ compreende três formas alternativamente emendadas, cada qual com um padrão de expressão diferente. PPAR-γ1 é expresso virtualmente em todos os tecidos, incluindo coração, músculo, cólon, rim, pâncreas e baço. PPAR-γ2 é expresso principalmente em tecido adiposo. PPAR-γ3 é expresso em macrófagos, intestino grosso e tecido adiposo branco. Ligantes endógenos para os PPARs incluem ácidos graxos livres e eicosanoides. PPAR-γ é ativado por PGJ2 (uma prostaglandina), ao passo que PPAR-α é ativado por leucotrieno B4.

[0028] Em uma modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de estimular todos os caminhos de sinalização PPAR. Um composto terapêutico como este inclui um pan-agonista PPAR. Em outras modalidades, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de estimular um ou dois dos caminhos de sinalização PPAR. Um composto terapêutico como este inclui um agonista PPAR seletivo.

[0029] Em uma outra modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de estimular um caminho de sinalização PPAR-α. Em aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui estimula um caminho de sinalização PPAR-α, por exemplo, em pelo menos 5%, pelo menos 15%, pelo menos 25%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, ou pelo menos 90%. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui estimula um caminho de sinalização PPAR-α em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 25% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 80% a cerca de 90%, cerca de 25% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 70% a cerca de 80%, cerca de 25% a

cerca de 70%, cerca de 50% a cerca de 70%, cerca de 25% a cerca de 60%, cerca de 50% a cerca de 60%, ou cerca de 25% a cerca de 50%.

[0030] Em uma outra modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de estimular um caminho de sinalização PPAR-δ. Em aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui estimula um caminho de sinalização PPAR-δ, por exemplo, em pelo menos 5%, pelo menos 15%, pelo menos 25%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, ou pelo menos 90%. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui estimula um caminho de sinalização PPAR-δ em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 25% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 80% a cerca de 90%, cerca de 25% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 70% a cerca de 80%, cerca de 25% a cerca de 70%, cerca de 50% a cerca de 70%, cerca de 25% a cerca de 60%, cerca de 50% a cerca de 60%, ou cerca de 25% a cerca de 50%.

[0031] Em uma outra modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de estimular um caminho de sinalização PPARγ. Um composto terapêutico descrito aqui pode ser capaz de ligar em todas isoformas de PPAR-γ, ou pode ser capaz de ligar seletivamente em qualquer de PPAR-γ1, PPAR-γ2, PPAR-γ3, ou qualquer combinação de dois destes. Em aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui estimula um caminho de sinalização PPARγ, por exemplo, em pelo menos 5%, pelo menos 15%, pelo menos 25%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, ou pelo menos 90%. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui estimula um caminho de sinalização PPARγ em uma faixa, por exemplo, de cerca de

5% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 25% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 80% a cerca de 90%, cerca de 25% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 70% a cerca de 80%, cerca de 25% a cerca de 70%, cerca de 50% a cerca de 70%, cerca de 25% a cerca de 60%, cerca de 50% a cerca de 60%, ou cerca de 25% a cerca de 50%.

[0032] Macrófagos são ativados e polarizados em fenótipos distintos expressando moléculas de superfície celular únicas e secretando conjuntos discretos de citocinas e quimiocinas. O fenótipo M1 clássico suporta respostas Th1 pró-inflamatórias acionadas por citocinas tais como, por exemplo, Interleucina-6 (IL-6), IL-12 e IL-23, enquanto o fenótipo M2 alternativo é geralmente suportivo de processos anti-inflamatórios acionados por IL-10. Células M2 podem ser adicionalmente classificadas em subconjuntos, M2a, M2b e M2c, com base no tipo de estimulação e na subsequente expressão de moléculas de superfície e citocinas.

[0033] Ainda em uma outra modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de promover a mudança fenotípica determinante de M1 para M2. Em um aspecto desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de induzir apoptose de células de Macrófago M1. Em um outro aspecto desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de promover diferenciação de Células de Macrófago M2. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de induzir apoptose de células de Macrófago M1 e promover diferenciação de Células de Macrófago M2.

[0034] Ainda em uma outra modalidade, um composto terapêutico

descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de modular citocinas Th1 e Th2. Em um aspecto desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de Interferon-gama (IFNγ), Fator-alfa de necrose tumoral (TNF-α), Interleucina-12 (IL-12), ou uma combinação dos mesmos liberada de uma célula Th1. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de IFNγ, TNF-α, IL-12, ou uma combinação dos mesmos, liberada de uma célula Th1, por exemplo, em pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, ou pelo menos 90%. Ainda em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de IFNγ, TNF-α, IL-12, ou uma combinação dos mesmos, liberada de uma célula Th1 em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, ou cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70%.

[0035] Em um outro aspecto desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de aumentar os níveis de IL-10 liberada de uma célula Th2. Em outros aspectos

desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de aumentar os níveis de IL-10 liberada de uma célula Th2, por exemplo, em pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90% ou pelo menos 95%. Ainda em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de aumentar os níveis de IL-10 liberada de uma célula Th2 em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, ou cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70%.

[0036] Em um outro aspecto desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de IFNγ, TNF-α, IL-12, ou uma combinação dos mesmos, liberada de uma célula Th1 e aumentar os níveis de IL-10 liberada de uma célula Th2. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de IFNγ, TNF-α, IL-12, ou uma combinação dos mesmos, liberada de uma célula Th1, por exemplo, em pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo

menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90% ou pelo menos 95%, e capaz de aumentar os níveis de IL-10 liberada de uma célula Th2, por exemplo, em pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90% ou pelo menos 95%. Ainda em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui tem uma atividade anti-inflamatória capaz de reduzir os níveis de IFNγ, TNF-α, IL-12, ou uma combinação dos mesmos, liberada de uma célula Th1 em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, ou cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70%, e capaz de aumentar os níveis de IL-10 liberada de uma célula Th2 em uma faixa, por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 60% a cerca de 100%, cerca de 70% a cerca de 100%, cerca de 80% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca

de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 60% a cerca de 90%, cerca de 70% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, ou cerca de 60% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70%.

[0037] Um composto terapêutico descrito aqui pode ter um valor log P indicando que o composto é solúvel em um solvente orgânico. Na forma aqui usada, a expressão "valor log P" refere-se ao logaritmo (base 10) do coeficiente de partição (P) para um composto e é uma medida de lipofilicidade. Tipicamente, P é definido como a razão de concentrações de um composto não ionizado nas duas fases de uma mistura de dois solventes imiscíveis em equilíbrio. Assim, log P = Log 10 (P), onde P = [soluto em solvente imiscível 1] / [soluto em solvente imiscível 2]. Com relação a fases orgânica e aquosa, o valor log P de um composto é constante para qualquer dado par de solventes orgânicos e aquosos, e seu valor pode ser determinado empiricamente por um dos diversos métodos de particionamento de fase conhecidos pelos versados na técnica incluindo, por exemplo, um ensaio de frasco de agitação, um ensaio HPLC, e um ensaio de interface entre duas soluções eletrolíticas imiscíveis (ITIES).

[0038] Em aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter um valor log P indicando que o composto é substancialmente solúvel em um solvente orgânico. Em aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter um valor log P indicando que o composto é, por exemplo, pelo menos 50% solúvel em um solvente orgânico, pelo menos 60% solúvel em um solvente orgânico, pelo menos 70% solúvel em um solvente orgânico, pelo menos 80% solúvel em um solvente orgânico, ou pelo menos 90% solúvel em um solvente orgânico.

Em aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter um valor log P indicando que o composto é entre, por exemplo, cerca de 50% a cerca de 100% solúvel em um solvente orgânico, cerca de 60% a cerca de 100% solúvel em um solvente orgânico, cerca de 70% a cerca de 100% solúvel em um solvente orgânico, cerca de 80% a cerca de 100% solúvel em um solvente orgânico, ou cerca de 90% a cerca de 100% solúvel em um solvente orgânico.

[0039] Em aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter um valor log P, por exemplo, de mais de 1,1, mais de 1,2, mais de 1,4, mais de 1,6, mais de 1,8, mais de 2,0, mais de 2,2, mais de 2,4, mais de 2,6, mais de 2,8, mais de 3,0, mais de 3,2, mais de 3,4, ou mais de 3,6. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter um valor log P na faixa, por exemplo, entre 1,8 e 4,0, entre 2,0 e 4,0, entre 2,1 e 4,0, entre 2,2 e 4,0, ou entre 2,3 e 4,0, entre 2,4 e 4,0, entre 2,5 e 4,0, entre 2,6 e 4,0, ou entre 2,8 e 4,0. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter um valor log P na faixa, por exemplo, entre 3,0 e 4,0, ou entre 3,1 e 4,0, entre 3,2 e 4,0, entre 3,3 e 4,0, entre 3,4 e 4,0, entre 3,5 e 4,0, ou entre 3,6 e 4,0. Ainda em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter um valor log P na faixa, por exemplo, entre 2,0 e 2,5, entre 2,0 e 2,7, entre 2,0 e 3,0, ou entre 2,2 e 2,5.

[0040] Um composto terapêutico descrito aqui pode ter uma área superficial polar que é hidrofóbica. Na forma aqui usada, a expressão “área superficial polar” refere-se a soma de superfície geral dos átomos polares na estrutura de um composto e é uma medida de hidrofobicidade. Tipicamente, esses átomos polares incluem, por exemplo, oxigênio, nitrogênio e seus hidrogênios anexados. Em aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter uma área superficial polar, por exemplo, menor que 8,0 nm^2, menor que 7,0 nm^2, menor que 6,0 nm^2, menor que 5,0

nm^2, menor que 4,0 nm^2, ou menor que 3,0 nm^2. Em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter uma área superficial polar na faixa, por exemplo, entre 3,0 nm^2 e 6,5 nm^2, entre 3,0 nm^2 e 6,0 nm^2, entre 3,0 nm^2 e 5,5 nm^2, entre 3,0 nm^2 e 5,0 nm^2, entre 3,0 nm^2 e 4,5 nm^2, entre 3,5 nm^2 e 6,5 nm^2, entre 3,5 nm^2 e 6,0 nm^2, entre 3,5 nm^2 e 5,5 nm^2, entre 3,5 nm^2 e 5,0 nm^2, entre 3,5 nm^2 e 4,5 nm^2, entre 4,0 nm^2 e 6,5 nm^2, entre 4,0 nm^2 e 6,0 nm^2, entre 4,0 nm^2 e 5,5 nm^2, ou entre 4,0 nm^2 e 5,0 nm^2, entre 4,0 nm^2 e 4,5 nm^2, ou entre 4,5 nm^2 e 5,5 nm^2. Ainda em outros aspectos desta modalidade, um composto terapêutico descrito aqui pode ter uma área superficial polar na faixa, por exemplo, entre 2,0 nm^2 e 6,5 nm^2, entre 2,0 nm^2 e 6,0 nm^2, entre 2,0 nm^2 e 5,5 nm^2, entre 2,0 nm^2 e 5,0 nm^2, entre 2,0 nm^2 e 4,5 nm^2, entre 2,5 nm^2 e 6,5 nm^2, entre 2,5 nm^2 e 6,0 nm^2, entre 2,5 nm^2 e 5,5 nm^2, entre 2,5 nm^2 e 5,0 nm^2, ou entre 2,5 nm^2 e 4,5 nm^2.

[0041] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser uma droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID). NSAIDs são um grande grupo de compostos terapêuticos com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. NSAIDs reduzem inflamação bloqueando ciclo-oxigenase. NSAIDs incluem, sem limitações, Aceclofenac, Acemetacin, Actarit, Alcofenac, Alminoprofeno, Amfenac, Aloxipirin, Aminofenazona, Antrafenina, Aspirina, Azapropazona, Benorilato, Benoxaprofeno, Benzidamina, Butibufeno, Celecoxib, Clortenoxacina, Salicilato de Colina, Clometacina, Dexketoprofeno, Diclofenac, Diflunisal, Emorfazona, Epirizol; Etodolac, Etoricoxib, Feclobuzona, Felbinac, Fenbufeno, Fenclofenac, Flurbiprofeno, Glafenine, Hidroxiletil salicilato, Ibuprofeno, Indometacin, Indoprofeno, Ketoprofeno, Ketorolac, Lactil fenetidin, Loxoprofeno, Lumiracoxib, ácido Mefenâmico, Meloxicam, Metamizol, ácido Metiazínico, Mofebutazona, Mofezolac, Nabumetona, Naproxeno, Nifenazona, ácido Niflúmico, Oxametacin, Fenacetina, Pipebuzona, Pranoprofeno, Propifenazona, Proquazona, ácido Protizinico, Rofecoxib, Salicilamida,

Salsalato, Sulindac, Suprofeno, Tiaramida, Tinoridina, ácido Tolfenâmico, Valdecoxib e Zomepirac.

[0042] NSAIDs podem ser classificados com base em sua estrutura química ou mecanismo de ação. Exemplos não limitantes de NSAIDs incluem uma NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), e um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2). Uma NSAID pode ser um profeno. Exemplos de uma NSAID derivada de salicilato adequado incluem, sem limitações, ácido acetilsalicílico (aspirina), Diflunisal, e Salsalato. Exemplos de uma NSAID derivada de p-amino fenol adequado incluem, sem limitações, Paracetamol e Fenacetina. Exemplos de uma NSAID derivada de ácido propiônico adequado incluem, sem limitações, Alminoprofeno, Benoxaprofeno, Dexcetoprofeno, Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Indoprofeno, Cetoprofeno, Loxoprofeno, Naproxeno, Oxaprozina, Pranoprofeno e Suprofeno. Exemplos de uma NSAID derivada de ácido acético adequado incluem, sem limitações, Aceclofenac, Acemetacina, Actarit, Alcofenac, Amfenac, Clometacina, Diclofenac, Etodolac, Felbinac, Fenclofenac, Indometacina, Cetorolac, ácido Metiazínico, Mofezolac, Nabumetona, Naproxeno, Oxametacina, Sulindac e Zomepirac. Exemplos de uma NSAID derivada de ácido enólico (Oxicam) adequado incluem, sem limitações, Droxicam, Isoxicam, Lornoxicam, Meloxicam, Piroxicam e Tenoxicam. Exemplos de uma NSAID derivada de ácido fenâmico adequado incluem, sem limitações, ácido Flufenâmico, ácido Mefenâmico, ácido Meclofenâmico, e ácido Tolfenâmico. Exemplos de inibidores de COX-2 seletivos adequados incluem, sem limitações, Celecoxib, Etoricoxib, Firocoxib, Lumiracoxib, Meloxicam, Parecoxib, Rofecoxib e Valdecoxib.

[0043] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser um agonista PPARγ. Exemplos de um agonista PPARγ adequado incluem, sem limitações, Benzbromarona, um canabidiol, Cilostazol, Curcumina, Delta(9)-tetra-hidrocanabinol, ácido gliciretínico, Indometacina, Irbesartan, Monascina, ácido Micofenólico, Resveratrol, 6-shogaol, Telmisartan, uma tiazolidinodiona tipo Rosiglitazona, Pioglitazona, e Troglitazona, uma NSAID, e um fibrato. Outros agonistas PPARγ adequados são descritos em *Masson and Caumont-Bertrand, PPAR Agonist Compounds, Preparation and Uses*; US 2011/0195993, que está por meio deste incorporada pela referência na sua íntegra.

[0044] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser um agente de ligação do receptor nuclear. Exemplos de um agente de ligação do receptor nuclear adequado incluem, sem limitações, um agente de ligação do Receptor do ácido Retinoico (RAR), um agente de ligação do Receptor de retinoide X (RXR), um agente de ligação do receptor X do fígado (LXR) e um agente de ligação de Vitamina D.

[0045] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser um agente anti-hiperlipidêmico. Existem diversas classes de agentes anti-hiperlipidêmicos (também conhecidos como agentes hipolipidêmicos). Eles podem diferir tanto em seu impacto no perfil de colesterol quanto em efeitos adversos. Por exemplo, alguns podem diminuir lipoproteína de baixa densidade (LDL), enquanto outros podem preferencialmente aumentar lipoproteína de alta densidade (HDL). Clinicamente, a escolha de um agente dependerá do perfil de colesterol de um indivíduo, do risco cardiovascular de um indivíduo, e/ou das funções hepáticas e renais de um indivíduo. Exemplos de um agente anti-hiperlipidêmico adequado incluem, sem limitações, um fibrato, uma estatina, um tocotrienol, uma niacina, um sequestrante do ácido biliar (resina), um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de lipase pancreática, e uma amina simpatomimética.

[0046] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser um fibrato. Fibratos são uma classe de ácidos carboxílicos anfipáticos com propriedades de modificação de nível de lipídio. Esses compostos terapêuticos são usados para uma faixa de desordens metabólicas. Um uso não limitante é como um agente anti-hiperlipidêmico onde ele pode diminuir os níveis, por exemplo, de triglicerídeos e LDL bem como aumentar os níveis de HDL. Exemplos de um fibrato adequado incluem, sem limitações, Bezafibrato, Ciprofibrato, Clofibrato, Gemfibrozil e Fenofibrato.

[0047] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser uma estatina. Estatinas (ou inibidores de HMG-CoA redutase) são uma classe de compostos terapêuticos usados para diminuir níveis de LDL e/ou colesterol inibindo a enzima HMG-CoA redutase, que desempenha um papel central na produção de colesterol no fígado. Para compensar a menor disponibilidade de colesterol, síntese de receptores de LDL hepáticos é aumentada, que resulta em uma maior depuração de partículas de LDL do sangue. Exemplos de uma estatina adequada incluem, sem limitações, Atorvaestatina, Fluvaestatina, Lovaestatina, Pitavaestatina, Pravaestatina, Rosuvaestatina e Sinvastatina.

[0048] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser um tocotrienol. Tocotrienóis são uma outra classe de inibidores de HMG-CoA redutase e podem ser usados para diminuir níveis de LDL e/ou colesterol induzindo suprarregulagem do receptor de LDL hepático e/ou diminuindo níveis de LDL do plasma. Exemplos de um tocotrienol adequado incluem, sem limitações, um γ-tocotrienol e um δ- tocotrienol.

[0049] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser uma niacina. Niacinas são uma classe de compostos terapêuticos com propriedades de modificação de nível de lipídio. Por exemplo, uma niacina pode diminuir LDL inibindo seletivamente diacilglicerol aciltransferase 2 hepático, reduzir síntese de triglicerídeo, e secreção de VLDL através de um receptor HM74 e HM74A ou GPR109A. Esses compostos terapêuticos são usados para uma

faixa de desordens metabólicas. Um uso não limitante é como um agente anti-hiperlipidêmico onde ele pode inibir a quebra de gorduras em tecido adiposo. Em virtude de uma niacina bloquear a quebra de gorduras, ela causa uma diminuição em ácidos graxos livres no sangue e, em decorrência disso, diminui a secreção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e colesterol pelo fígado. Diminuindo os níveis de VLDL, uma niacina pode também aumentar o nível de HDL no sangue. Exemplos de uma niacina adequada incluem, sem limitações, acipimox niacina, nicotinamida e vitamina B3.

[0050] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser um sequestrante do ácido biliar. Sequestrantes do ácido biliar (também conhecidos como resinas) são uma classe de compostos terapêuticos usados para ligar certos componentes de bile no trato gastrintestinal. Eles rompem a circulação entero-hepática dos ácidos biliares sequestrando-os e impedindo a reabsorção pelo intestino. Sequestrantes do ácido biliar são particularmente efetivos para diminuir LDL e colesterol sequestrando os ácidos biliares contendo colesterol liberados no intestino e impedindo a reabsorção pelo intestino. Além do mais, um sequestrante do ácido biliar pode também aumentar níveis de HDL. Exemplos de um sequestrante do ácido biliar adequado incluem, sem limitações, Colestiramina, Colesevelam e Colestipol.

[0051] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser um inibidor de absorção de colesterol. Inibidores de absorção de colesterol são uma classe de compostos terapêuticos que inibe a absorção de colesterol do intestino. Menor absorção de colesterol leva a uma suprarregulagem de receptores de LDL na superfície das células e uma maior captação de colesterol LDL nessas células, diminuindo assim níveis de LDL no plasma sanguíneo. Exemplos de um inibidor de absorção de colesterol adequado incluem, sem limitações, Ezetimiba, um fitoesterol, um esterol e um estanol.

[0052] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser um inibidor

de absorção de gordura. Inibidores de absorção de gordura são uma classe de compostos terapêuticos que inibe a absorção de gordura do intestino. Menor absorção de gordura reduz ingestão calórica. Em um aspecto, um inibidor de absorção de gordura inibe lipase pancreática, uma enzima que quebra triglicerídeos no intestino. Exemplos de um inibidor de absorção de gordura adequada incluem, sem limitações, Orlistat.

[0053] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser uma amina simpatomimética. Aminas simpatomiméticas são uma classe de compostos terapêuticos que mimetizam os efeitos de substâncias transmissoras do sistema nervoso simpatético tais como catecolaminas, epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina), e/ou dopamina. Uma amina simpatomimética pode agir como um agonista α-adrenérgico, um agonista β-adrenérgico, um agonista dopaminérgico, um inibidor de monoamina oxidase (MAO), e um inibidor de COMT. Tais compostos terapêuticos, entre outras coisas, são usados para tratar parada cardíaca, baixa pressão sanguínea, ou mesmo atrasar trabalho de parto prematuro. Exemplos de uma amina simpatomimética adequada incluem, sem limitações, Clenbuterol, Salbutamol, efedrina, pseudoefedrina, metanfetamina, anfetamina, fenilefrina, isoproterenol, dobutamina, metilfenidato, lisdexamfetamina, catina, catinona, metcatinona, cocaína, benzilpiperazina (BZP), metilenodioxipirovalerona (MDPV), 4-metilaminorex, pemolina, fenmetrazina e propil-hexedrina.

[0054] Um composto terapêutico descrito aqui pode ser um éster de um composto terapêutico. Um éster de um composto terapêutico aumenta o valor de log P relativo ao mesmo composto terapêutico, mas sem a modificação do éster. Um grupo éster pode ser anexado em um composto terapêutico, por exemplo, por um grupo funcional do ácido carboxílico ou hidroxila presente no composto terapêutico. Um éster de um composto terapêutico pode ter uma maior hidrofobicidade e, como tal, pode ser dissolvido em um volume reduzido de solvente descrito aqui. Em alguns

casos, um éster de um composto terapêutico pode ser combinado diretamente com um adjuvante descrito aqui, eliminando por meio disso a necessidade de um solvente. Um éster de um composto terapêutico pode permitir a fabricação de uma composição farmacêutica descrita aqui, em situações onde uma forma não esterificada do mesmo composto terapêutico é de outra forma imiscível em um solvente descrito aqui. Um éster de um composto terapêutico pode ainda ser distribuído de uma maneira que inibe mais efetivamente uma resposta pró-inflamatória desde que o composto seja combinado com um adjuvante descrito aqui. Em uma modalidade, um composto terapêutico pode ser reagido com éster etílico a fim de formar um éster etílico do composto terapêutico.

[0055] Em uma outra modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui não compreende um solvente farmaceuticamente aceitável descrito aqui. Em um aspecto desta modalidade, uma composição farmacêutica compreende um composto terapêutico e um adjuvante farmaceuticamente aceitável, mas não compreende um solvente farmaceuticamente aceitável descrito aqui.

[0056] Uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um composto terapêutico em uma quantidade suficiente para permitir administração costumária em um indivíduo. Em aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser, por exemplo, pelo menos 5 mg, pelo menos 10 mg, pelo menos 15 mg, pelo menos 20 mg, pelo menos 25 mg, pelo menos 30 mg, pelo menos 35 mg, pelo menos 40 mg, pelo menos 45 mg, pelo menos 50 mg, pelo menos 55 mg, pelo menos 60 mg, pelo menos 65 mg, pelo menos 70 mg, pelo menos 75 mg, pelo menos 80 mg, pelo menos 85 mg, pelo menos 90 mg, pelo menos 95 mg, ou pelo menos 100 mg de um composto terapêutico. Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser, por exemplo, pelo menos 5 mg, pelo menos 10 mg, pelo menos 20 mg, pelo

menos 25 mg, pelo menos 50 mg, pelo menos 75 mg, pelo menos 100 mg, pelo menos 200 mg, pelo menos 300 mg, pelo menos 400 mg, pelo menos 500 mg, pelo menos 600 mg, pelo menos 700 mg, pelo menos 800 mg, pelo menos 900 mg, pelo menos 1.000 mg, pelo menos 1.100 mg, pelo menos 1.200 mg, pelo menos 1.300 mg, pelo menos 1.400 mg, ou pelo menos 1.500 mg de um composto terapêutico. Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser na faixa, por exemplo, de cerca de 5 mg a cerca de 100 mg, cerca de 10 mg a cerca de 100 mg, cerca de 50 mg a cerca de 150 mg, cerca de 100 mg a cerca de 250 mg, cerca de 150 mg a cerca de 350 mg, cerca de 250 mg a cerca de 500 mg, cerca de 350 mg a cerca de 600 mg, cerca de 500 mg a cerca de 750 mg, cerca de 600 mg a cerca de 900 mg, cerca de 750 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 850 mg a cerca de 1.200 mg, ou cerca de 1.000 mg a cerca de 1.500 mg. Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser na faixa, por exemplo, de cerca de 10 mg a cerca de 250 mg, cerca de 10 mg a cerca de 500 mg, cerca de 10 mg a cerca de 750 mg, cerca de 10 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 10 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 50 mg a cerca de 250 mg, cerca de 50 mg a cerca de 500 mg, cerca de 50 mg a cerca de 750 mg, cerca de 50 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 50 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 100 mg a cerca de 250 mg, cerca de 100 mg a cerca de 500 mg, cerca de 100 mg a cerca de 750 mg, cerca de 100 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 100 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 200 mg a cerca de 500 mg, cerca de 200 mg a cerca de 750 mg, cerca de 200 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 200 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 5 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 5 mg a cerca de 1.000 mg, ou cerca de 5 mg a cerca de 250 mg.

[0057] Aspectos da presente especificação descrevem, em parte, um solvente farmaceuticamente aceitável. Um solvente é um líquido, sólido, ou gás que dissolve um outro sólido, líquido ou gasoso (o soluto), que resulta em

uma solução. Solventes adequados nas composições farmacêuticas descritas aqui incluem, sem limitações, um solvente aprótico polar farmaceuticamente aceitável, um solvente prótico polar farmaceuticamente aceitável e um solvente não polar farmaceuticamente aceitável. Um solvente aprótico polar farmaceuticamente aceitável inclui, sem limitações, diclorometano (DCM), tetra-hidrofurano (THF), acetato de etila, acetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrila (MeCN), sulfóxido de dimetila (DMSO). Um solvente prótico polar farmaceuticamente aceitável inclui, sem limitações, ácido acético, ácido fórmico, etanol, n-butanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, n-propanol, isopropanol, 1,2 propan-diol, metanol, glicerol e água. Um solvente não polar farmaceuticamente aceitável inclui, sem limitações, pentano, ciclopentano, hexano, ciclo-hexano, benzeno, tolueno, 1,4-Dioxano, clorofórmio, n-metil-pirrolidona (NMP), e éter dietílico.

[0058] Uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um solvente em uma quantidade suficiente para dissolver um composto terapêutico descrito aqui. Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um solvente em uma quantidade, por exemplo, de menos que cerca de 90% (v/v), menos que cerca de 80% (v/v), menos que cerca de 70% (v/v), menos que cerca de 65% (v/v), menos que cerca de 60% (v/v), menos que cerca de 55% (v/v), menos que cerca de 50% (v/v), menos que cerca de 45% (v/v), menos que cerca de 40% (v/v), menos que cerca de 35% (v/v), menos que cerca de 30% (v/v), menos que cerca de 25% (v/v), menos que cerca de 20% (v/v), menos que cerca de 15% (v/v), menos que cerca de 10% (v/v), menos que cerca de 5% (v/v), ou menos que cerca de 1% (v/v). Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um solvente em uma quantidade em uma faixa, por exemplo, de cerca de 1% (v/v) a 90% (v/v), cerca de 1% (v/v) a 70% (v/v), cerca de 1% (v/v) a 60% (v/v), cerca de 1% (v/v) a 50% (v/v), cerca de 1% (v/v) a 40% (v/v), cerca de

1% (v/v) a 30% (v/v), cerca de 1% (v/v) a 20% (v/v), cerca de 1% (v/v) a 10% (v/v), cerca de 2% (v/v) a 50% (v/v), cerca de 2% (v/v) a 40% (v/v), cerca de 2% (v/v) a 30% (v/v), cerca de 2% (v/v) a 20% (v/v), cerca de 2% (v/v) a 10% (v/v), cerca de 4% (v/v) a 50% (v/v), cerca de 4% (v/v) a 40% (v/v), cerca de 4% (v/v) a 30% (v/v), cerca de 4% (v/v) a 20% (v/v), cerca de 4% (v/v) a 10% (v/v), cerca de 6% (v/v) a 50% (v/v), cerca de 6% (v/v) a 40% (v/v), cerca de 6% (v/v) a 30% (v/v), cerca de 6% (v/v) a 20% (v/v), cerca de 6% (v/v) a 10% (v/v), cerca de 8% (v/v) a 50% (v/v), cerca de 8% (v/v) a 40% (v/v), cerca de 8% (v/v) a 30% (v/v), cerca de 8% (v/v) a 20% (v/v), cerca de 8% (v/v) a 15% (v/v), ou cerca de 8% (v/v) a 12% (v/v).

[0059] Em uma modalidade, um solvente pode compreender um álcool farmaceuticamente aceitável. Na forma aqui usada, o termo "álcool" refere-se a uma molécula orgânica compreendendo um grupo funcional hidroxila (–OH) ligado em um átomo de carbono, onde o átomo de carbono é saturado. Em aspectos desta modalidade, o álcool pode ser, por exemplo, um álcool C_{2-4}, um álcool C_{1-4}, um álcool C_{1-5}, um álcool C_{1-7}, um álcool C_{1-10}, um álcool C_{1-5}, ou um álcool C_{1-20}. Em outros aspectos desta modalidade, um álcool pode ser, por exemplo, um álcool primário, um álcool secundário, ou um álcool terciário. Em outros aspectos desta modalidade, um álcool pode ser, por exemplo, um álcool acíclico, um álcool mono-hídrico, um álcool poli-hídrico (também conhecido como um álcool de poliol ou açúcar), um álcool alifático insaturado, um álcool alicíclico, ou uma combinação dos mesmos. Exemplos de um álcool mono-hídrico incluem, sem limitações, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, e 1-hexadecanol. Exemplos de um álcool poli-hídrico incluem, sem limitações, glicol, glicerol, arabitol, eritritol, xilitol, maltitol, sorbitol (gluctiol), manitol, inositol, lactitol, galactitol (iditol) e isomalte. Exemplos de um álcool alifático insaturado incluem, sem limitações, prop-2-eno-1-ol, 3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol, e prop-2-en-1-ol. Exemplos de um álcool alicíclico incluem, sem limitações, ciclo-hexano-

1,2,3,4,5,6-hexol e 2 - (2-propil)-5-metil-ciclo-hexano-1-ol.

[0060] Em uma outra modalidade, um solvente pode compreender um éster de álcool farmaceuticamente aceitável e um ácido. Álcoois farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem aqueles descritos aqui. Ácidos adequados incluem, sem limitações, ácido acético, ácido butírico, e ácido fórmico. Um éster de um álcool e um ácido incluem, sem limitações, acetato de metila, butirato de metila, formato de metila, acetato de etila, butirato de etila, formato de etila, acetato de propila, butirato de propila, formato de propila, acetato de butila, butirato de butila, formato de butila, acetato de isobutila, butirato de isobutila, formato de isobutila, acetato de pentila, butirato de pentila, formato de pentila e acetato de 1-hexadecila, butirato de 1-hexadecila e formato de 1-hexadecila.

[0061] Em uma outra modalidade, um solvente pode compreender um éter de glicol farmaceuticamente aceitável. Éteres de glicol são um grupo de solventes com base em alquil éteres de etileno glicol. Exemplos não limitantes incluem éter monometílico de dietileno glicol (2-(2-metoxietóxi)etanol), éter monoetílico de dietileno glicol (2-(2-etoxietóxi)etanol), dietileno glicol monopropil éter (2-(2-propoxietóxi)etanol), dietileno glicol monoisopropil éter (2-(2-isopropoxietóxi)etanol), e dietileno glicolmono-n-butil éter (2-(2-butoxietóxi)etanol). Éter monoetílico de dietileno glicol (2-(2-etoxietóxi)etanol) é comercialmente disponível como TRANSCUTOL®.

[0062] Em uma outra modalidade, um solvente pode compreender um diol farmaceuticamente aceitável. Um diol ou álcool duplo é um composto químico contendo dois grupos hidroxila (grupos –OH).

[0063] Em uma outra modalidade, um solvente pode compreender um propileno glicol farmaceuticamente aceitável. Propileno glicol, também denominado 1,2-propanodiol ou propano-1,2-diol, é um composto orgânico com a fórmula $C_3H_8O_2$ ou $HO\text{-}CH_2\text{-}CHOH\text{-}CH_3$.

[0064] Em uma outra modalidade, um solvente pode compreender um

dipropileno glicol farmaceuticamente aceitável. Dipropileno glicol é uma mistura de três compostos químicos isoméricos, 4-oxa-2,6-heptandiol, 2-(2-hidróxi-propóxi)-propan-1-ol, e 2-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-propan-1-ol.

[0065] Em uma outra modalidade, um solvente pode compreender um polímero de polipropileno glicol (PPG) farmaceuticamente aceitável. Polímeros de PPG, também conhecidos como polímeros de óxido de polipropileno (PPO) ou polímeros de polioxipropileno (POP), são preparados por polimerização de óxido de propileno e são comercialmente disponíveis sobre uma ampla variedade de pesos moleculares de 100 g/mol a 10.000.000 g/mol. Polímeros de PPG com uma baixa massa molecular são líquidos ou sólidos de baixa fusão, ao passo que polímeros de PPG de uma massa molecular maior são sólidos. Um polímero de PPG inclui, sem limitações, PPG 100, PPG 200, PPG 300, PPG 400, PPG 500, PPG 600, PPG 700, PPG 800, PPG 900, PPG 1.000, PPG 1.100, PPG 1.200, PPG 1.200, PPG 1.400, PPG 1.500, PPG 1.600, PPG 1.700, PPG 1.800, PPG 1.900, PPG 2.000, PPG 2.100, PPG 2.200, PPG 2.300, PPG 2.400, PPG 2.500, PPG 2.600, PPG 2.700, PPG 2.800, PPG 2.900, PPG 3.000, PPG 3.250, PPG 3.350, PPG 3.500, PPG 3.750, PPG 4.000, PPG 4.250, PPG 4.500, PPG 4.750, PPG 5.000, PPG 5.500, PPG 6.000, PPG 6.500, PPG 7.000, PPG 7.500, PPG 8.000, PPG 8.500, PPG 9.000, PPG 9.500, PPG 10.000, PPG 11.000, PPG 12.000, PPG 13.000, PPG 14.000, PPG 15.000, PPG 16.000, PPG 17.000, PPG 18.000, PPG 19.000, ou PPG 20.000.

[0066] Em uma outra modalidade, um solvente pode compreender um polímero de polietileno glicol (PEG) farmaceuticamente aceitável. Polímeros de PEG, também conhecidos como polímeros de óxido de polietileno (PEO) ou polímeros de polioxietileno (POE), são preparados por polimerização de óxido de etileno e são comercialmente disponíveis sobre uma ampla variedade de pesos moleculares de 100 g/mol a 10.000.000 g/mol. Polímeros de PEG com uma baixa massa molecular são líquidos ou sólidos de baixa fusão, ao

passo que polímeros de PEG de uma massa molecular maior são sólidos. Um polímero de PEG inclui, sem limitações, PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600, PEG 700, PEG 800, PEG 900, PEG 1.000, PEG 1.100, PEG 1.200, PEG 1.200, PEG 1.400, PEG 1.500, PEG 1.600, PEG 1.700, PEG 1.800, PEG 1.900, PEG 2.000, PEG 2.100, PEG 2.200, PEG 2.300, PEG 2.400, PEG 2.500, PEG 2.600, PEG 2.700, PEG 2.800, PEG 2.900, PEG 3.000, PEG 3.250, PEG 3.350, PEG 3.500, PEG 3.750, PEG 4.000, PEG 4.250, PEG 4.500, PEG 4.750, PEG 5.000, PEG 5.500, PEG 6.000, PEG 6.500, PEG 7.000, PEG 7.500, PEG 8.000, PEG 8.500, PEG 9.000, PEG 9.500, PEG 10.000, PEG 11.000, PEG 12.000, PEG 13.000, PEG 14.000, PEG 15.000, PEG 16.000, PEG 17.000, PEG 18.000, PEG 19.000, ou PEG 20.000.

[0067] Em uma outra modalidade, um solvente pode compreender um glicerídeo farmaceuticamente aceitável. Glicerídeos compreendem um glicerol substituído, onde um, dois, ou todos os três grupos hidroxila do glicerol são cada qual esterificado usando um ácido graxo para produzir monoglicerídeos, diglicerídeos e triglicerídeos, respectivamente. Nesses compostos, cada qual dos grupos hidroxila de glicerol pode ser esterificado por diferentes ácidos graxos. Adicionalmente, glicerídeos podem ser acetilados para produzir monoglicerídeos acetilados, diglicerídeos acetilados e triglicerídeos acetilados.

[0068] Em uma modalidade, um solvente pode compreender um solvente sólido farmaceuticamente aceitável. Solventes sólidos podem ser adequados na fabricação de uma formulação de dose sólida de uma composição farmacêutica descrita aqui. Tipicamente, um solvente sólido é fundido a fim de dissolver um composto terapêutico. Um solvente sólido farmaceuticamente aceitável inclui, sem limitações, mentol e polímeros de PEG acima de cerca de 20.000 g/mol.

[0069] Aspectos da presente especificação descrevem, em parte, um

adjuvante farmaceuticamente aceitável. Um adjuvante é um agente farmacológico que modifica o efeito de outros agentes, tais como, por exemplo, um composto terapêutico descrito aqui. Além do mais, um adjuvante descrito aqui pode ser usado como um solvente que dissolve um composto terapêutico descrito aqui, formando uma solução adjuvante. Um adjuvante descrito aqui facilita distribuição de um composto terapêutico de uma maneira que inibe mais efetivamente uma resposta pró-inflamatória. Em uma modalidade, um adjuvante descrito aqui facilita a distribuição de um composto terapêutico descrito aqui em macrófagos.

[0070] Uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um adjuvante farmaceuticamente aceitável em uma quantidade suficiente para misturar com uma solução descrita aqui ou uma emulsão descrita aqui. Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um adjuvante em uma quantidade, por exemplo, de pelo menos 10% (v/v), pelo menos 20% (v/v), pelo menos 30% (v/v), pelo menos 35% (v/v), pelo menos 40% (v/v), pelo menos 45% (v/v), pelo menos 50% (v/v), pelo menos 55% (v/v), pelo menos 60% (v/v), pelo menos 65% (v/v), pelo menos 70% (v/v), pelo menos 75% (v/v), pelo menos 80% (v/v), pelo menos 85% (v/v), pelo menos 90% (v/v), pelo menos 95% (v/v), ou pelo menos 99% (v/v). Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um adjuvante em uma quantidade em uma faixa, por exemplo, de cerca de 30% (v/v) a cerca de 99% (v/v), cerca de 35% (v/v) a cerca de 99% (v/v), cerca de 40% (v/v) a cerca de 99% (v/v), cerca de 45% (v/v) a cerca de 99% (v/v), cerca de 50% (v/v) a cerca de 99% (v/v), cerca de 30% (v/v) a cerca de 98% (v/v), cerca de 35% (v/v) a cerca de 98% (v/v), cerca de 40% (v/v) a cerca de 98% (v/v), cerca de 45% (v/v) a cerca de 98% (v/v), cerca de 50% (v/v) a cerca de 98% (v/v), cerca de 30% (v/v) a cerca de 95% (v/v), cerca de 35% (v/v) a cerca de 95% (v/v), cerca de 40% (v/v) a cerca de 95% (v/v),

cerca de 45% (v/v) a cerca de 95% (v/v), ou cerca de 50% (v/v) a cerca de 95% (v/v). Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um adjuvante em uma quantidade em uma faixa, por exemplo, de cerca de 70% (v/v) a cerca de 97% (v/v), cerca de 75% (v/v) a cerca de 97% (v/v), cerca de 80% (v/v) a cerca de 97% (v/v), cerca de 85% (v/v) a cerca de 97% (v/v), cerca de 88% (v/v) a cerca de 97% (v/v), cerca de 89% (v/v) a cerca de 97% (v/v), cerca de 90% (v/v) a cerca de 97% (v/v), cerca de 75% (v/v) a cerca de 96% (v/v), cerca de 80% (v/v) a cerca de 96% (v/v), cerca de 85% (v/v) a cerca de 96% (v/v), cerca de 88% (v/v) a cerca de 96% (v/v), cerca de 89% (v/v) a cerca de 96% (v/v), cerca de 90% (v/v) a cerca de 96% (v/v), cerca de 75% (v/v) a cerca de 93% (v/v), cerca de 80% (v/v) a cerca de 93% (v/v), cerca de 85% (v/v) a cerca de 93% (v/v), cerca de 88% (v/v) a cerca de 93% (v/v), cerca de 89% (v/v) a cerca de 93% (v/v), ou cerca de 90% (v/v) a cerca de 93% (v/v).

[0071] Em uma modalidade, um adjuvante pode ser um lipídio farmaceuticamente aceitável. Um lipídio pode ser amplamente definido como uma molécula pequena hidrofóbica ou anfifílica. A natureza anfifílica de alguns lipídios permite que eles formem estruturas tais como vesículas, lipossomos, ou membranas em um ambiente aquoso. Exemplos não limitantes de lipídios incluem ácidos graxos, glicerolipídios (tipo monoglicerídeos, diglicerídeos e triglicerídeos), fosfolipídios, esfingolipídios, lipídios esteróis, lipídios prenóis, sacarolipídeos e policetídeos. Uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um lipídio tais como, por exemplo, um óleo, um líquido a base de óleo, uma gordura, um ácido graxo, uma cera, um ácido graxo éster, um sal do ácido graxo, um álcool graxo, um glicerídeo (mono, di ou triglicerídeo), um glicerolipídio parcialmente hidrolisado, um fosfolipídio, um éster de glicol, um éster de sacarose, um derivado de oleato de glicerol, um triglicerídeo de cadeia média, ou uma mistura destes. Outros exemplos de lipídios farmaceuticamente aceitáveis adequados como adjuvantes são

descritos, por exemplo, em US 6.923.988, US 6.451.339, US 6.383.471, US 6.294.192 e US 6.267.985, cada um dos quais está por meio deste incorporado pela referência na sua íntegra.

[0072] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um ácido graxo farmaceuticamente aceitável. Um ácido graxo compreende um ácido carboxílico com uma cadeia de hidrocarboneto longa não ramificada que pode ser tanto saturada quanto insaturada. Assim, o arranjo confere um ácido graxo com uma extremidade hidrofílica polar, e uma extremidade hidrofílica não polar que são insolúveis em água. A maioria dos ácidos graxos de ocorrência natural tem uma cadeia de hidrocarboneto de um mesmo número de átomos de carbono, tipicamente entre 4 e 24 carbonos, e pode ser anexada em grupos funcionais contendo oxigênio, halogênios, nitrogênio e enxofre. Ácidos graxos sintéticos ou não naturais podem ter uma cadeia de hidrocarboneto de qualquer número de átomos de carbono entre 3 e 40 carbonos. Onde existe uma ligação dupla, existe a possibilidade tanto de um cis quanto de um transisomerismo geométrico, que afeta significativamente a configuração molecular da molécula. Ligações duplas cis fazem com que cadeia do ácido graxo dobre, um efeito que é mais pronunciado quanto mais ligações duplas existirem em uma cadeia. A maioria dos ácidos graxos de ocorrência natural é de configuração cis, embora a forma trans exista em algumas gorduras e óleos naturais e parcialmente hidrogenados. Exemplos dos ácidos graxos incluem, sem limitações, ácido caprílico (8:0), ácido pelargônico (9:0), ácido cáprico (10:0), ácido undecílico(11:0), ácido láurico (12:0), ácido tridecílico (13:0), ácido mirístico (14:0), ácido miristoleico (14:1), ácido pentadecíclico (15:0), ácido palmítico (16:0), ácido palmitoleico (16:1), ácido sapiênico (16:1), ácido margárico (17:0), ácido esteárico (18:0), ácido oleico (18:1), ácido elaídico (18:1), ácido vaccênico (18:1), ácido linoleico (18:2), ácido linoelaídico (18:2), ácido α-linolênico (18:3), ácido γ-linolênico (18:3), ácido estearidônico (18:4), ácido

nonadecílico (19:0), ácido araquídico (20:0), ácido eicossenoico (20:1), ácido di-homo-γ-linolênico (20:3), ácido de Mead (20:3), ácido araquidônico (20:4), ácido eicosapentaenoico (20:5), ácido heneicossílico (21:0), ácido beênico (22:0), ácido erúcico (22:1), ácido docosaexaenoico (22:6), ácido tricosílico (23:0), ácido lignocérico (24:0), ácido nervônico (24:1), ácido pentacosílico (25:0), ácido cerótico (26:0), ácido heptacossílico (27:0), ácido montânico (28:0), ácido nonacossílico (29:0), ácido melíssico (30:0), ácido henatriacontílico (31:0), ácido lacceroico (32:0), ácido psílico (33:0), ácido gédico (34:0), ácido ceroplástico (35:0), e ácido hexatriacontílico (36:0).

[0073] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um lipídio parcialmente hidrogenado farmaceuticamente aceitável. O processo de hidrogenação adiciona átomos de hidrogênio em lipídio insaturado, eliminando ligações duplas e tornando o lipídio parcial ou completamente saturado. Hidrogenação parcial é uma substância química em vez de enzimática, que converte uma parte de cis-isômeros em translipídio insaturado em vez de hidrogená-lo completamente. Na primeira etapa de reação, um hidrogênio é adicionado com o outro, coordenativamente insaturado, carbono sendo anexado no catalisador. A segunda etapa é a adição de hidrogênio no carbono restante, produzindo um ácido graxo saturado. A primeira etapa é reversível, de maneira tal que o hidrogênio é readsorvido no catalisador e a ligação dupla é formada novamente. O intermediário somente com um hidrogênio adicionado não contém nenhuma ligação dupla e pode girar livremente. Assim, a ligação dupla pode formar novamente tanto como cis quanto como trans, do qual trans é favorecido, indiferente do material de partida.

[0074] Em uma modalidade, um adjuvante pode ser um ácido graxo saturado ou insaturado farmaceuticamente aceitável. Em aspectos desta modalidade, um ácido graxo saturado ou insaturado compreende, por exemplo, pelo menos 8, pelo menos 10, pelo menos 12, pelo menos 14, pelo

menos 16, pelo menos 18, pelo menos 20, pelo menos 22, pelo menos 24, pelo menos 26, pelo menos 28, ou pelo menos 30 átomos de carbono, Em outros aspectos desta modalidade, um ácido graxo saturado ou insaturado compreende, por exemplo, entre 4 e 24 átomos de carbono, entre 6 e 24 átomos de carbono, entre 8 e 24 átomos de carbono, entre 10 e 24 átomos de carbono, entre 12 e 24 átomos de carbono, entre 14 e 24 átomos de carbono, ou entre 16 e 24 átomos de carbono, entre 4 e 22 átomos de carbono, entre 6 e 22 átomos de carbono, entre 8 e 22 átomos de carbono, entre 10 e 22 átomos de carbono, entre 12 e 22 átomos de carbono, entre 14 e 22 átomos de carbono, ou entre 16 e 22 átomos de carbono, entre 4 e 20 átomos de carbono, entre 6 e 20 átomos de carbono, entre 8 e 20 átomos de carbono, entre 10 e 20 átomos de carbono, entre 12 e 20 átomos de carbono, entre 14 e 20 átomos de carbono, ou entre 16 e 20 átomos de carbono. Se insaturado, o ácido graxo pode ter, por exemplo, 1 ou mais, 2 ou mais, 3 ou mais, 4 ou mais, 5 ou mais, ou 6 ou mais ligações duplas.

[0075] Em aspectos desta modalidade, um ácido graxo saturado ou insaturado farmaceuticamente aceitável é líquido à temperatura ambiente. O ponto de fusão de um ácido graxo é basicamente determinado pelo grau de saturação/insaturação da cadeia de hidrocarboneto. Em aspectos desta modalidade, um ácido graxo saturado ou insaturado tem uma temperatura de fusão, por exemplo, de 20°C ou menos, 15°C ou menos, 10°C ou menos, 5°C ou menos, 0°C ou menos, -5°C ou menos, -10°C ou menos, -15°C ou menos, ou -20°C ou menos. Em outros aspectos desta modalidade, um ácido graxo saturado ou insaturado tem uma temperatura de fusão na faixa, por exemplo, de cerca de -20°C a cerca de 20°C, cerca de -20°C a cerca de 18°C, cerca de -20°C a cerca de 16°C, cerca de -20°C a cerca de 12°C, cerca de -20°C a cerca de 8°C, cerca de -20°C a cerca de 4°C, cerca de -20°C a cerca de 0°C, cerca de -15°C a cerca de 20°C, cerca de -15°C a cerca de 18°C, cerca de -15°C a cerca de 16°C, cerca de -15°C a cerca de 12°C, cerca de -15°C a cerca de

8°C, cerca de -15°C a cerca de 4°C, cerca de -15°C a cerca de 0°C.

[0076] Em uma outra modalidade, um adjuvante pode compreender um tipo de ácido graxo farmaceuticamente aceitável. Em aspectos desta modalidade, um adjuvante pode compreender somente ácido palmítico, somente ácido esteárico, somente ácido oleico, somente ácido linoleico, ou somente ácido linolênico.

[0077] Em uma outra modalidade, um adjuvante pode compreender uma pluralidade de diferentes ácidos graxos farmaceuticamente aceitáveis. Em aspectos desta modalidade, um adjuvante pode compreender, por exemplo, dois ou mais diferentes ácidos graxos, três ou mais diferentes ácidos graxos, quatro ou mais diferentes ácidos graxos, cinco ou mais diferentes ácidos graxos, ou seis ou mais diferentes ácidos graxos.

[0078] Em outros aspectos desta modalidade, um adjuvante pode compreender dois ou mais diferentes ácidos graxos farmaceuticamente aceitáveis incluindo pelo menos ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico e/ou ácido linolênico, e qualquer combinação dos mesmos. Em outros aspectos desta modalidade, um adjuvante pode compreender uma razão de ácido palmítico e/ou ácido esteárico e/ou ácido oleico:ácido linolênico e/ou ácido linoleico, por exemplo, de pelo menos 2:1, pelo menos 3:1, pelo menos 4:1, pelo menos 5:1, pelo menos 6:1, pelo menos 7:1, pelo menos 8:1, pelo menos 9:1, pelo menos 10:1, pelo menos 15:1, ou pelo menos 20:1. Ainda em outros aspectos desta modalidade, um adjuvante pode compreender uma razão de ácido palmítico e/ou ácido esteárico e/ou ácido oleico:ácido linolênico e/ou ácido linoleico em uma faixa, por exemplo, de cerca de 1:1 a cerca de 20:1, cerca de 2:1 a cerca de 15:1, cerca de 4:1 a cerca de 12:1, ou cerca de 6:1 a cerca de 10:1.

[0079] Em outros aspectos desta modalidade, um adjuvante pode compreender quatro ou mais diferentes ácidos graxos farmaceuticamente aceitáveis incluindo pelo menos ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico,

ácido linoleico e/ou ácido linolênico, e qualquer combinação dos mesmos. Em outros aspectos desta modalidade, um adjuvante pode compreender uma razão de ácido palmítico; ácido esteárico:ácido linolênico:ácido linoleico, por exemplo, de 10:10:1:1, 9:9:1:1, 8:8:1:1, 7:7:1:1, 6:6:1:1, 5:5:1:1, 4:4:1:1, 3:3:1:1, 2:2:1:1, ou 1:1:1:1. Em outros aspectos desta modalidade, um adjuvante pode compreender uma razão de ácido palmítico; ácido esteárico:ácido linolênico:ácido linoleico em uma faixa, por exemplo, de cerca de 10:10:1:1 a cerca de 6:6:1:1, cerca de 8:8:1:1 a cerca de 4:4:1:1, ou cerca de 5:5:1:1 a cerca de 1:1:1:1.

[0080] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um ácido graxo ômega farmaceuticamente aceitável. Exemplos não limitantes de um ácido graxo ômega inclui ômega-3, ômega-6, ômega-7, e ômega-9. Ácidos graxos ômega-3 (também conhecido como ácidos graxos n-3 ou ácidos graxos ω−3) são uma família de ácidos graxos insaturados essenciais que têm em comum uma ligação dupla carbono–carbono final na posição n-3, ou seja, na terceira ligação, contando a partir da extremidade metila do ácido graxo. Os ácidos graxos ômega-3 são ácidos graxos "essenciais" em virtude de eles serem vitais para metabolismo normal e não poderem ser sintetizados pelo corpo humano. Um ácido graxo ômega-3 inclui, sem limitações, ácido hexadecatrienoico (16:3), ácido α-linolênico (18:3), ácido estearidônico (18:4), ácido eicosatrienoico (20:3), ácido Eicosatetraenoico (20:4), ácido eicosapentaenoico (20:5), ácido heneicosapentaenoico (21:5), ácido docosapentaenoico (ácido clupanodônico) (22:5), ácido docosaexaenoico (22:6), ácido tetracosapentaenoico (24:5), ácido tetracosa-hexaenoico (ácido nissínico) (24:6).

[0081] Ácidos graxos ômega-6 (também conhecidos como ácidos graxos n-6 ou ácidos graxos ω−6) são uma família de ácidos graxos insaturados que têm em comum uma ligação dupla carbono-carbono final na posição n−6, ou seja, na sexta ligação, contando a partir da extremidade

metila do ácido graxo. Um ácido graxo ômega-6 inclui, sem limitações, ácido linoleico (18:2), ácido γ-linolênico (18:3), ácido calêndico (18:3), ácido eicosadienoico (20:2), ácido di-homo-γ-linolênico (20:3), ácido araquidônico (20:4), ácido docosadienoico (22:2), ácido adrênico (22:4), ácido docosapentaenoico (22:5), ácido tetracosatetraenoico (24:4), e ácido tetracosapentaenoico (24:5).

[0082] Ácidos graxos ômega-7 (também conhecidos como ácidos graxos n-7 ou ácidos graxos ω−7) são uma família de ácidos graxos insaturados que têm em comum uma ligação dupla carbono-carbono final na posição n−7, ou seja, na sétima ligação, contando a partir da extremidade metila do ácido graxo. Um ácido graxo ômega-7 inclui, sem limitações, ácido 5-dodecenoico (12:1), ácido 7-tetradecenoico (14:1), ácido 9-hexadecenoico (ácido palmitoleico) (16:1), ácido 11-decenoico (ácido vaccênico) (18:1), ácido linoleico 9Z,11E conjugado (ácido rumênico) (18:2), 13-ácido eicossenoico (ácido paulínico) (20:1), ácido 15-docossenoico (22:1), e ácido 17-tetracossenoico (24:1).

[0083] Ácidos graxos ômega-9 (também conhecidos como ácidos graxos n-9 ou ácidos graxos ω−9) são uma família de ácidos graxos insaturados que têm em comum uma ligação dupla carbono–carbono final na posição n−9, ou seja, na nona ligação, contando a partir da extremidade metila do ácido graxo. Um ácido graxo ômega-9 inclui, sem limitações, ácido oleico (18:1), ácido elaídico (18:1), ácido eicossenoico (20:1), ácido de Mead (20:3), ácido erúcico (22:1), ácido nervônico (24:1) e ácido ricinoleico.

[0084] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um gordura farmaceuticamente aceitável. Também conhecida como uma gordura dura ou gordura sólida, uma gordura inclui qualquer ácido graxo que é sólido à temperatura ambiente normal, tal como, por exemplo, cerca de 20°C. Gorduras consistem em um amplo grupo de compostos que são geralmente solúveis em solvente orgânicos e geralmente insolúveis em

água. Uma gordura adequada como um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um triglicerídeo, um triéster de glicerol ou qualquer dos diversos ácidos graxos.

[0085] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um óleo farmaceuticamente aceitável. Um óleo, também conhecido como uma gordura líquida, inclui qualquer ácido graxo que é líquido à temperatura ambiente normal, tal como, por exemplo, cerca de 20°C. Um óleo adequado como um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um óleo natural, um óleo vegetal ou qualquer substância que não mistura com água e tem uma sensação oleosa. Exemplos de óleos naturais adequados incluem, sem limitações, óleo mineral, triacetina, oleato de etila, um óleo natural hidrogenado, ou uma mistura destes. Exemplos de óleos vegetais adequados incluem, sem limitações, óleo de amêndoa, óleo de araquis, óleo abacate, óleo de canola, óleo de rícino, óleo de coco, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de semente de uva, óleo de avelã, óleo de cânhamo, óleo de linhaça (óleo semente de linho), óleo de oliva, óleo de palma, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de farelo de arroz, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de feijão de soja, óleo de soja, óleo de girassol, óleo de theobroma (manteiga de cacau), manteiga de noz, óleo de gérmen de trigo, ou uma mistura destes. Cada qual desses óleos é comercialmente disponível de inúmeras fontes bem reconhecidas pelos versados na técnica.

[0086] Um óleo é tipicamente uma mistura de vários ácidos graxos. Por exemplo, óleo de colza, obtido das sementes de *Brassica napus*, inclui ácidos graxos tanto ômega-6 quanto ômega-3 em uma razão de cerca de 2:1. Como um outro exemplo, óleo de linhaça, obtido das sementes de *Linum usitatissimum*, inclui cerca de 7% de ácido palmítico, cerca de 3,4 a 4,6% de ácido esteárico, cerca de 18,5 a 22,6% de ácido oleico, cerca de 14,2 a 17% de ácido linoleico, e cerca de 51,9 a 55,2% de ácido α-linolênico. Como um

outro exemplo, óleo de theobroma, obtido das sementes de *Theobroma cacao*, inclui glicerídeos derivados de ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, e ácido ariquídico, com ponto de fusão de 34 a 38°C. Em aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica compreende um óleo incluindo pelo menos dois diferentes ácidos graxos, pelo menos três diferentes ácidos graxos, pelo menos quatro diferentes ácidos graxos, pelo menos cinco diferentes ácidos graxos, ou pelo menos seis diferentes ácidos graxos.

[0087] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um glicerolipídio farmaceuticamente aceitável. Glicerolipídios são compostos principalmente de mono-, di-, e triglicerol substituídos. Um grupo de glicerolipídios é o glicerídeo, onde um, dois, ou todos os três grupos hidroxila de glicerol são cada qual esterificado usando um ácido graxo descrito aqui para produzir monoglicerídeos, diglicerídeos e triglicerídeos, respectivamente. Nesses compostos, cada qual dos grupos hidroxila de glicerol pode ser esterificado por diferentes ácidos graxos. Adicionalmente, glicerídeos podem ser acetilados para produzir monoglicerídeos acetilados, diglicerídeos acetilados e triglicerídeos acetilados. Um grupo de glicerolipídios é o glicerídeo, onde um, dois, ou todos os três grupos hidroxila de glicerol têm resíduos de açúcar anexados por meio de uma ligação glicosídica.

[0088] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um glicerolipídio farmaceuticamente aceitável parcialmente hidrolisado. Em um aspecto desta modalidade, um glicerolipídio farmaceuticamente aceitável parcialmente hidrolisado é um triglicerídeo parcialmente hidrolisado em uma mistura de mono, di e triglicerídeos.

[0089] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um éster do ácido graxo de glicol farmaceuticamente aceitável. Um éster do ácido graxo de glicol farmaceuticamente aceitável pode ser um

monoéster de um glicol, um diéster de um glicol, ou um triéster de um glicol. Um éster do ácido graxo de glicol inclui, sem limitações, um éster do ácido graxo de etileno glicol, um diéster do ácido graxo de etileno glicol, um éster do ácido graxo de propileno glicol, e um éster do ácido graxo de dipropileno. Exemplos não limitantes de ésteres do ácido graxo de glicol incluem, por exemplo, caprilato de etileno glicol, pelargonato de etileno glicol, caprato de etileno glicol, undecilato de etileno glicol, laurato de etileno glicoletileno glicol, etileno glicol tridecilato, miristato de etileno glicol, miristolato de etileno glicol, pentadeciclato de etileno glicol, palmitato de etileno glicol, palmitoleato de etileno glicol, sapienato de etileno glicol, margarato de etileno glicol, estearato de etileno glicol, palmitoestearato de etileno glicol, oleato de etileno glicol, elaidato de etileno glicol, vaccinato de etileno glicol, linoleato de etileno glicol, linoelaidato de etileno glicol, α-linolenato de etileno glicol, γ-linolenato de etileno glicol, estearidonato de etileno glicol, caprilocaprato de etileno glicol, dicaprilocaprato de etileno glicol, caprilato de dietileno glicol, pelargonato de dietileno glicol, caprato de dietileno glicol, undecilato de dietileno glicol, laurato de dietileno glicol, tridecilato de dietileno glicol, miristato de dietileno glicol, miristolato de dietileno glicol, pentadeciclato de dietileno glicol, palmitato de dietileno glicol, palmitoleato de dietileno glicol, sapienato de dietileno glicol, margarato de dietileno glicol, estearato de dietileno glicol, palmitoestearato de dietileno glicol, oleato de dietileno glicol, elaidato de dietileno glicol, vaccinato de dietileno glicol, linoleato de dietileno glicol, linoelaidato de dietileno glicol, α-linolenato de dietileno glicol, γ-linolenato de dietileno glicol, estearidonato de dietileno glicol, caprilocaprato de dietileno glicol, dicaprilocaprato de dietileno glicol, caprilato de propileno glicol, pelargonato de propileno glicol, caprato de propileno glicol, undecilato de propileno glicol, laurato de propileno glicol, tridecilato de propileno glicol, miristato de propileno glicol, miristolato de propileno glicol, pentadeciclato de propileno glicol, palmitato de propileno glicol, palmitoleato de propileno

glicol, sapienato de propileno glicol, margarato de propileno glicol, estearato de propileno glicol, palmitoestearato de propileno glicol, oleato de propileno glicol, elaidato de propileno glicol, vaccinato de propileno glicol, linoleato de propileno glicol, linoelaidato de propileno glicol, α-linolenato de propileno glicol, γ-linolenato de propileno glicol, estearidonato de propileno glicol, caprilocaprato de propileno glicol, dicaprilocaprato de propileno glicol, caprilato dipropileno glicol, pelargonato de dipropileno glicol, caprato de dipropileno glicol, undecilato de dipropileno glicol,laurato de dipropileno glicol, tridecilato de dipropileno glicol, miristato de dipropileno glicol, miristolato de dipropileno glicol, pentadeciclato de dipropileno glicol, palmitato de dipropileno glicol, palmitoleato de dipropileno glicol, sapienato de dipropileno glicol, margarato de dipropileno glicol, estearato de dipropileno glicol, palmitoestearato de dipropileno glicol, oleato de dipropileno glicol, elaidato de dipropileno glicol, vaccinato dipropileno glicol, linoleato de dipropileno glicol, linoelaidato de dipropileno glicol, α-linolenato de dipropileno glicol, γ-linolenato de dipropileno glicol, estearidonato de dipropileno glicol, caprilocaprato de dipropileno glicol, dicaprilocaprato de dipropileno glicol, ou qualquer combinação dos mesmos.

[0090] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser um éster do ácido graxo de poliéter farmaceuticamente aceitável. Um éster do ácido graxo de poliéter farmaceuticamente aceitável pode ser um monoéster do ácido graxo de um poliéter, um éster do ácido di graxo de um poliéter, ou um triéster do ácido graxo de um poliéter. Um éster do ácido graxo de poliéter inclui, sem limitações, um éster do ácido graxo de PEG, um ácido graxo de glicerila PEG, um éster do ácido graxo de PEG glicerida, um éster do ácido graxo de PPG, um ácido graxo de glicerila de PPG, e um glicerídeo de éster do ácido graxo de PPG. Um PEG ou PPG pode ser uma massa molecular, por exemplo, de 5-20.000. Exemplos não limitantes de ésteres do ácido graxo de poliéter incluem, por exemplo, um caprilato de

PEG, um pelargonato de PEG, um caprato de PEG, um undecilato de PEG, um PEG laurato, um PEG tridecilato, um PEG miristato, um miristolato de PEG, um pentadeciclato de PEG, um palmitato de PEG, um palmitoleato de PEG, um sapienato de PEG, um margarato de PEG, um estearato de PEG, um palmitoestearato de PEG, oleato de PEG, elaidato de PEG, vaccinato de PEG, PEG linoleato, linoelaidato de PEG, α-linolenato de PEG, γ-linolenato de PEG, estearidonato de PEG, caprilocaprato de PEG, dicaprilocaprato de PEG, um gliceril caprilato de PEG, um gliceril pelargonato de PEG, um gliceril caprato de PEG, um gliceril undecilato de PEG, um gliceril laurato de PEG, um gliceril tridecilato de PEG, um gliceril miristato de PEG, um gliceril miristolato de PEG, um gliceril pentadeciclato de PEG, um gliceril palmitato de PEG, um gliceril palmitoleato de PEG, um gliceril sapienato de PEG, um gliceril margarato de PEG, um gliceril estearato de PEG, um gliceril palmitoestearato de PEG, gliceril oleato de PEG, gliceril elaidato de PEG, gliceril vaccinato de PEG, gliceril linoleato de PEG, gliceril linoelaidato de PEG, gliceril α-linolenato de PEG, gliceril γ-linolenato de PEG, gliceril estearidonato de PEG, gliceril caprilocaprato de PEG, gliceril dicaprilocaprato de PEG, um capriloil PEG glicerídeo, um pelargonoil PEG glicerídeo, um caproil PEG glicerídeo, um undeciloil PEG glicerídeo, um lauroil PEG glicerídeo, um trideciloil PEG glicerídeo, um miristoil PEG glicerídeo, um miristoloil PEG glicerídeo, um pentadecicloil PEG glicerídeo, um palmitoil PEG glicerídeo, um palmitoleoil PEG glicerídeo, um sapienoil PEG glicerídeo, um margaroil PEG glicerídeo, um estearoil PEG glicerídeo, um palmitoestearoil PEG glicerídeo, um oleoil PEG glicerídeo, um elaidoil PEG glicerídeo, um vaccinoil PEG glicerídeo, um linoleoil PEG glicerídeo, um linoelaidoil PEG glicerídeo, um α-linolenoil PEG glicerídeo, um γ-linolenoil PEG glicerídeo, um etearidonoil PEG glicerídeo, um caprilocaproil PEG glicerídeo, um dicaprilocaproil PEG glicerídeo, um caprilato de PPG, um pelargonato de PPG, um caprato de PPG, um undecilato de PPG, um laurato

de PPG, um tridecilato de PPG, um miristato de PPG, um miristolato de PPG, um pentadeciclato de PPG, um palmitato de PPG, um palmitoleato PPG, um sapienato de PPG, um margarato de PPG, um estearato de PPG, um palmitoestearato de PPG, um oleato de PPG, um elaidato de PPG, um vaccinato de PPG, um linoleato de PPG, um linoelaidato de PPG, um α-linolenato de PPG, um γ-linolenato de PPG, um estearidonato de PPG, um caprilocaprato de PPG, um dicaprilocaprato de PPG, um gliceril caprilato de PPG, um gliceril pelargonato de PPG, um gliceril caprato de PPG, um gliceril undecilato de PPG, um gliceril laurato de PPG, um gliceril tridecilato de PPG, um gliceril miristato de PPG, um gliceril miristolato de PPG, um gliceril pentadeciclato de PPG, um gliceril palmitato de PPG, um gliceril palmitoleato de PPG, um gliceril sapienato de PPG, um gliceril margarato de PPG, um gliceril estearato de PPG, um gliceril palmitoestearato de PPG, um gliceril oleato de PPG, um gliceril elaidato de PPG, um gliceril vaccinato de PPG, um gliceril linoleato de PPG, um gliceril linoelaidato de PPG, um gliceril α-linolenato de PPG, um gliceril γ-linolenato de PPG, um gliceril estearidonato de PPG, um gliceril caprilocaprato de PPG, um gliceril dicaprilocaprato de PPG, um capriloil PPG glicerídeo, um pelargonoil PPG glicerídeo, um caproil PPG glicerídeo, um undeciloil PPG glicerídeo, um lauroil PPG glicerídeo, um trideciloil PPG glicerídeo, um miristoil PPG glicerídeo, um miristoloil PPG glicerídeo, um pentadecicloil PPG glicerídeo, um palmitoil PPG glicerídeo, um palmitoleoil PPG glicerídeo, um sapienoil PPG glicerídeo, um margaroil PPG glicerídeo, um estearoil PPG glicerídeo, um palmitoestearoil PPG glicerídeo, um oleoil PPG glicerídeo, um elaidoil PPG glicerídeo, um vaccinoil PPG glicerídeo, um linoleoil PPG glicerídeo, um linoelaidoil PPG glicerídeo, um α-linolenoil PPG glicerídeo, um γ-linolenoil PPG glicerídeo, um etearidonoil PPG glicerídeo, um caprilocaproil PPG glicerídeo, um dicaprilocaproil PPG glicerídeo, ou qualquer combinação dos mesmos.

[0091] Ésteres do ácido graxo de poliéter farmaceuticamente

aceitáveis comercialmente disponíveis incluem, sem limitações, caprilocaproil macrogol-8 glicerídeos (LABRASOL®), monopalmitoestearato de propileno glicol (MONOSTEOL®), gliceril dibeenato (COMPRITOL® 888), glicerol beenato (COMPRITOL® E ATO), be-henoil polioxil-8 glicerídeos (COMPRITOL® HD5 ATO), triglicerol di-isoestearato (PLUROL® Diisostearique), PEG-8 cera de abelha (APIFIL®), lauroil macrogol-32 glicerídeos (GELUCIRE 44/14), estearoil macrogol-32 glicerídeos (GELUCIRE 50.13), dicaprilocaprato de propileno glicol (LABRAFAC® PG), poliglicerol-3 dioleato (PLUROL® Oleique CC 497), monolaurato de propileno glicol (tipo I) (LAUROGLYCOL® FCC), monolaurato de propileno glicol (tipo II) (LAUROGLYCOL® 90), monocaprilato de propileno glicol (tipo I) (CAPRYOL® PGMC), monocaprilato de propileno glicol (tipo II) (CAPRYOL® 90), linoleoil macrogol-6 glicerídeos (LABRAFIL® M2125CS), oleoil macrogol-6 glicerídeos (LABRAFIL® M1944CS), lauroil macrogol-6 glicerídeos (LABRAFIL® M2130CS), dipalmitoestearato de glicerol (Biogapress Vegetal BM297ATO), diestearato de glicerol (tipo I) (PRECIROL® ATO 5), e monolinoleato de glicerol (MAISINE™ 35-1).

[0092] Um lipídio adequado nas composições farmacêuticas descritas aqui pode ser uma mistura de lipídios farmaceuticamente aceitável. Exemplos de misturas de lipídios farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitações, uma mistura de um ou mais glicerolipídios descritos aqui, uma mistura de um ou mais ésteres do ácido graxo de glicol descritos aqui, uma mistura de mais ésteres do ácido graxo de poliéter descrito aqui, uma mistura de mais glicerídeos descritos aqui.

[0093] Em aspectos desta modalidade, uma mistura de lipídios farmaceuticamente aceitável inclui uma mistura de mono, di, e/ou triglicerídeos com um ponto de fusão, por exemplo, de cerca de 33°C, cerca de 34°C, cerca de 35°C, cerca de 36°C, cerca de 37°C, cerca de 38°C, cerca de 39°C, cerca de 40°C, cerca de 41°C, cerca de 43°C, cerca de 43°C, cerca

de 44°C, cerca de 45°C, cerca de 45°C, cerca de 47°C, cerca de 48°C, cerca de 49°C, cerca de 50°C. Em aspectos desta modalidade, uma mistura de lipídios farmaceuticamente aceitável inclui uma mistura de mono, di, e/ou triglicerídeos com um ponto de fusão, por exemplo, de cerca de 30°C a cerca de 44°C, cerca de 30°C a cerca de 45°C, cerca de 30°C a cerca de 46°C, cerca de 30°C a cerca de 47°C, cerca de 30°C a cerca de 48°C, cerca de 30°C a cerca de 49°C, cerca de 30°C a cerca de 50°C, cerca de 32°C a cerca de 44°C, cerca de 32°C a cerca de 45°C, cerca de 32°C a cerca de 46°C, cerca de 32°C a cerca de 47°C, cerca de 32°C a cerca de 48°C, cerca de 32°C a cerca de 49°C, cerca de 32°C a cerca de 50°C, cerca de 34°C a cerca de 44°C, cerca de 34°C a cerca de 45°C, cerca de 34°C a cerca de 46°C, cerca de 34°C a cerca de 47°C, cerca de 34°C a cerca de 48°C, cerca de 34°C a cerca de 49°C, cerca de 34°C a cerca de 50°C, cerca de 36°C a cerca de 44°C, cerca de 36°C a cerca de 45°C, cerca de 36°C a cerca de 46°C, cerca de 36°C a cerca de 47°C, cerca de 36°C a cerca de 48°C, cerca de 36°C a cerca de 49°C, cerca de 36°C a cerca de 50°C, cerca de 38°C a cerca de 44°C, cerca de 38°C a cerca de 45°C, cerca de 38°C a cerca de 46°C, cerca de 38°C a cerca de 47°C, cerca de 38°C a cerca de 48°C, cerca de 38°C a cerca de 49°C, cerca de 38°C a cerca de 50°C, cerca de 40°C a cerca de 44°C, cerca de 40°C a cerca de 45°C, cerca de 40°C a cerca de 46°C, cerca de 40°C a cerca de 47°C, cerca de 40°C a cerca de 48°C, cerca de 40°C a cerca de 49°C, cerca de 40°C a cerca de 50°C, cerca de 42°C a cerca de 44°C, cerca de 42°C a cerca de 45°C, cerca de 42°C a cerca de 46°C, cerca de 42°C a cerca de 47°C, cerca de 42°C a cerca de 48°C, cerca de 42°C a cerca de 49°C, ou cerca de 42°C a cerca de 50°C.

[0094] Em outros aspectos desta modalidade, uma mistura de lipídios farmaceuticamente aceitável inclui uma mistura de ésteres do ácido graxo de PEG com um ponto de fusão, por exemplo, de cerca de 33°C, cerca de 34°C, cerca de 35°C, cerca de 36°C, cerca de 37°C, cerca de 38°C, cerca de 39°C, cerca de 40°C, cerca de 41°C, cerca de 43°C, cerca de 43°C, cerca de 44°C,

cerca de 45°C, cerca de 45°C, cerca de 47°C, cerca de 48°C, cerca de 49°C, cerca de 50°C. Em aspectos desta modalidade, uma mistura de lipídios farmaceuticamente aceitável inclui uma mistura ésteres do ácido graxo de PEG com um ponto de fusão, por exemplo, de cerca de 30°C a cerca de 44°C, cerca de 30°C a cerca de 45°C, cerca de 30°C a cerca de 46°C, cerca de 30°C a cerca de 47°C, cerca de 30°C a cerca de 48°C, cerca de 30°C a cerca de 49°C, cerca de 30°C a cerca de 50°C, cerca de 32°C a cerca de 44°C, cerca de 32°C a cerca de 45°C, cerca de 32°C a cerca de 46°C, cerca de 32°C a cerca de 47°C, cerca de 32°C a cerca de 48°C, cerca de 32°C a cerca de 49°C, cerca de 32°C a cerca de 50°C, cerca de 34°C a cerca de 44°C, cerca de 34°C a cerca de 45°C, cerca de 34°C a cerca de 46°C, cerca de 34°C a cerca de 47°C, cerca de 34°C a cerca de 48°C, cerca de 34°C a cerca de 49°C, cerca de 34°C a cerca de 50°C, cerca de 36°C a cerca de 44°C, cerca de 36°C a cerca de 45°C, cerca de 36°C a cerca de 46°C, cerca de 36°C a cerca de 47°C, cerca de 36°C a cerca de 48°C, cerca de 36°C a cerca de 49°C, cerca de 36°C a cerca de 50°C, cerca de 38°C a cerca de 44°C, cerca de 38°C a cerca de 45°C, cerca de 38°C a cerca de 46°C, cerca de 38°C a cerca de 47°C, cerca de 38°C a cerca de 48°C, cerca de 38°C a cerca de 49°C, cerca de 38°C a cerca de 50°C, cerca de 40°C a cerca de 44°C, cerca de 40°C a cerca de 45°C, cerca de 40°C a cerca de 46°C, cerca de 40°C a cerca de 47°C, cerca de 40°C a cerca de 48°C, cerca de 40°C a cerca de 49°C, cerca de 40°C a cerca de 50°C, cerca de 42°C a cerca de 44°C, cerca de 42°C a cerca de 45°C, cerca de 42°C a cerca de 46°C, cerca de 42°C a cerca de 47°C, cerca de 42°C a cerca de 48°C, cerca de 42°C a cerca de 49°C, ou cerca de 42°C a cerca de 50°C.

[0095] Em outros aspectos desta modalidade, uma mistura de lipídios farmaceuticamente aceitável inclui uma mistura de mono, di, e/ou triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG com um ponto de fusão, por exemplo, de cerca de 33°C, cerca de 34°C, cerca de 35°C, cerca de 36°C, cerca de 37°C, cerca de 38°C, cerca de 39°C, cerca de 40°C, cerca de 41°C,

cerca de 43°C, cerca de 43°C, cerca de 44°C, cerca de 45°C, cerca de 45°C, cerca de 47°C, cerca de 48°C, cerca de 49°C, cerca de 50°C. Em aspectos desta modalidade, uma mistura de lipídios farmaceuticamente aceitável inclui uma mistura de mono, di, e/ou triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG com um ponto de fusão, por exemplo, de cerca de 30°C a cerca de 44°C, cerca de 30°C a cerca de 45°C, cerca de 30°C a cerca de 46°C, cerca de 30°C a cerca de 47°C, cerca de 30°C a cerca de 48°C, cerca de 30°C a cerca de 49°C, cerca de 30°C a cerca de 50°C, cerca de 32°C a cerca de 44°C, cerca de 32°C a cerca de 45°C, cerca de 32°C a cerca de 46°C, cerca de 32°C a cerca de 47°C, cerca de 32°C a cerca de 48°C, cerca de 32°C a cerca de 49°C, cerca de 32°C a cerca de 50°C, cerca de 34°C a cerca de 44°C, cerca de 34°C a cerca de 45°C, cerca de 34°C a cerca de 46°C, cerca de 34°C a cerca de 47°C, cerca de 34°C a cerca de 48°C, cerca de 34°C a cerca de 49°C, cerca de 34°C a cerca de 50°C, cerca de 36°C a cerca de 44°C, cerca de 36°C a cerca de 45°C, cerca de 36°C a cerca de 46°C, cerca de 36°C a cerca de 47°C, cerca de 36°C a cerca de 48°C, cerca de 36°C a cerca de 49°C, cerca de 36°C a cerca de 50°C, cerca de 38°C a cerca de 44°C, cerca de 38°C a cerca de 45°C, cerca de 38°C a cerca de 46°C, cerca de 38°C a cerca de 47°C, cerca de 38°C a cerca de 48°C, cerca de 38°C a cerca de 49°C, cerca de 38°C a cerca de 50°C, cerca de 40°C a cerca de 44°C, cerca de 40°C a cerca de 45°C, cerca de 40°C a cerca de 46°C, cerca de 40°C a cerca de 47°C, cerca de 40°C a cerca de 48°C, cerca de 40°C a cerca de 49°C, cerca de 40°C a cerca de 50°C, cerca de 42°C a cerca de 44°C, cerca de 42°C a cerca de 45°C, cerca de 42°C a cerca de 46°C, cerca de 42°C a cerca de 47°C, cerca de 42°C a cerca de 48°C, cerca de 42°C a cerca de 49°C, ou cerca de 42°C a cerca de 50°C.

[0096] Misturas de lipídios farmaceuticamente aceitáveis comercialmente disponíveis incluem, sem limitações, misturas de estearato de PEG-6 e palmitoestearato de etileno glicol e estearato de PEG-32 (TEFOSE® 1500; TEFOSE® 63), misturas de fosfato de tricetearet-4 e palmitoestearato

de etileno glicol e palmitoestearato de dietileno glicol (SEDEFOS® 75), misturas de monoestearato de glicerol e estearato de PEG-75 (GELOT®), misturas de álcool cetílico e álcoois graxos etoxilados (seteth-2-, steareth-20) (EMULCIRE®), misturas de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados com um ponto de fusão em torno de 33°C (GELUCIRE® 33/01), misturas de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados com um ponto de fusão em torno de 39°C (GELUCIRE® 39/01), misturas de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados com um ponto de fusão em torno de 43°C (GELUCIRE® 43/01), misturas de monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I) e diglicerídeos (GELEOL® Mono e Diglicerídeos), e misturas de triglicerídeos de cadeia média (LABRAFAC® Lipophile WL 1349).

[0097] Aspectos da presente especificação descrevem, em parte, um agente estabilizante farmaceuticamente aceitável. Um agente estabilizante reduz ou elimina formação de ésteres de um composto terapêutico que pode resultar em uma reação indesejável com o solvente particular usado. Um agente estabilizante inclui, sem limitações, água, um ácido sacrificial compreendendo um componente de ácido graxo e ácido acético, acetato de etila, um acetato de sódio/ácido acético (E262), um monoglicerídeo, um monoglicerídeo acetilado, um diglicerídeo, um monoglicerídeo acetilado, um diglicerídeo acetilado, um ácido graxo, e um sal do ácido graxo.

[0098] Em uma modalidade, um agente estabilizante farmaceuticamente aceitável pode compreender um agente emulsificante farmaceuticamente aceitável. Um agente emulsificante (também conhecido como um emulgente) é uma substância que estabiliza uma emulsão compreendendo uma fase dispersa líquida e uma fase contínua líquida aumentando sua estabilidade cinética. Assim, em situações onde o solvente e adjuvante usados para produzir uma composição farmacêutica descrita aqui são normalmente imiscíveis, um agente emulsificante descrito aqui é usado para criar uma emulsão homogênea e estável. Um agente emulsificante inclui,

sem limitações, um agente tensoativo, um polissacarídeo, uma lectina e um fosfolipídio.

[0099] Em um aspecto desta modalidade, um agente emulsificante pode compreender um agente tensoativo. Da maneira aqui usada, a expressão "agente tensoativo" refere-se a um composto anfifílico natural ou sintético. Um agente tensoativo pode ser não iônico, zwitteriônico ou iônico. Exemplos não limitantes de agente tensoativos incluem polissorbatos tipo polissorbato 20 (TWEEN® 20), polissorbato 40 (TWEEN® 40), polissorbato 60 (TWEEN® 60), polissorbato 61 (TWEEN® 61), polissorbato 65 (TWEEN® 65), polissorbato 80 (TWEEN® 80), e polissorbato 81 (TWEEN® 81); polaxâmeros (copolímeros de polietileno-polipropileno), tipo Polaxâmero 124 (PLURONIC® L44), Polaxâmero 181 (PLURONIC® L61), Polaxâmero 182 (PLURONIC® L62), Polaxâmero 184 (PLURONIC® L64), Polaxâmero 188 (PLURONIC® F68), Polaxâmero 237 (PLURONIC® F87), Polaxâmero 338 (PLURONIC® L108), Polaxâmero 407 (PLURONIC® F127), dodecil éteres de polioxietilenoglicol, tipo BRIJ® 30, e BRIJ® 35; 2-dodecoxietanol (LUBROL®-PX); octil fenil éter de polioxietileno (TRITON® X-100); dodecil sulfato de sódio (SDS); 3-[(3-colamidopropil)dimetilamônio]-1-propanossulfonato (CHAPS); 3-[(3-colamidopropil)dimetilamônio]-2-hidróxi-1-propanossulfonato (CHAPSO); monolaurato de sacarose; e colato de sódio. Outros exemplos não limitantes de excipientes de agente tensoativo podem ser observados, por exemplo, em Ansel, *supra*, (1999); Gennaro, *supra*, (2.000); Hardman, *supra*, (2001); e Rowe, *supra*, (2003), cada um dos quais está por meio deste incorporado pela referência na sua íntegra.

[00100] Em um aspecto desta modalidade, um agente emulsificante pode compreender um polissacarídeo. Exemplos não limitantes de polissacarídeos incluem goma guar, ágar, alginato, calgeno, um dextrano (tipo dextrano 1K, dextrano 4K, dextrano 40K, dextrano 60K, e dextrano 70K), dextrina, glicogeno, inulina, amido, um derivado de amido (tipo hidroximetil

amido, hidroxietil amido, hidroxipropil amido, hidroxibutil amido, e hidroxipentil amido), hidroxietilamido, celulose, FICOLL, metil celulose (MC), carboximetil celulose (CMC), hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), hidroxietil metil celulose (HEMC), hidroxipropil metil celulose (HPMC); poli(acetato de vinila) (PVA); polivinil pirrolidonas (PVP), também conhecidas como povidonas, com um valor de K menor ou igual a 18, um valor de K maior que 18 ou menor que ou igual a 95, ou um valor de K maior que 95, tipo PVP 12 (KOLLIDON® 12), PVP 17 (KOLLIDON ® 17), PVP 25 (KOLLIDON ® 25), PVP 30 (KOLLIDON ® 30), PVP 90 (KOLLIDON ® 90); e polietileno iminas (PEI).

[00101] Em um aspecto desta modalidade, um agente emulsificante pode compreender uma lectina. Lectinas são proteínas de ligação de açúcar que são altamente específicas para suas frações de açúcar. Lecitinas podem ser classificadas de acordo com a fração de açúcar que elas se ligam, e incluem, sem limitações, lecitinas de ligação de manose, lecitinas de ligação de galactose/N-acetilgalactosamina, lecitinas de ligação de N-acetilgluxosamina, lecitinas de ligação de N-acetilneuramina, lecitinas de ligação do ácido N-acetilneuramínico, e lecitinas de ligação de fucose. Exemplos não limitantes de agente tensoativos incluem concanavalina A, lectina de lentilha, lectina de galanto, Roin, aglutinina de amendoim, jacaína, lectina de ervilhaca peluda, aglutinina de gérmen de trigo, lectina de sabugueiro, leucoaglutinina *Maackia anurensis*, hemoglutinina *Maackia anurensis*, aglutinina *Ulex europaeus*, e lectina *Aleuria aurantia*.

[00102] Em um aspecto desta modalidade, um agente emulsificante pode compreender um fosfolipídio. A estrutura do fosfolipídio geralmente compreende uma cauda hidrofóbica e uma cabeça hidrofílica e é de natureza anfipática. A maioria dos fosfolipídios contém um diglicerídeo, um grupo fosfato e uma molécula orgânica simples tal como colina; uma exceção a essa regra é esfingomielina, que é derivada de esfingosina em vez de glicerol.

Fosfolipídios incluem, sem limitações, diacilglicerídeos e fosfoesfingolipídios. Exemplos não limitantes de diacilglicerídeos incluem um ácido fosfatídico (fosfatidato) (PA), uma fosfatidiletanolamina (cefalina) (PE), uma fosfatidilcolina (lecitina) (PC), uma fosfatidilserina (PS), e um fosfoinositídeo incluindo fosfatidilinositol (PI), fosfato de fosfatidilinositol (PIP), bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP2) e trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3). Exemplos não limitantes de fosfoesfingolipídios incluem uma ceramida fosforilcolina (esfingomielina) (SPH), ceramida fosforiletanolamina (esfingomielina) (Cer-PE), e ceramida fosforilglicerol.

[00103] Em uma modalidade, um agente estabilizante farmaceuticamente aceitável não compreende um agente emulsificante farmaceuticamente aceitável.

[00104] Em uma outra modalidade, uma composição farmacêutica não compreende um agente emulsificante farmaceuticamente aceitável.

[00105] As composições farmacêuticas descritas aqui agem como um sistema de distribuição que permite que um composto terapêutico descrito aqui seja mais efetivamente distribuído ou alvejado em um tipo de célula, tecido, órgão, ou região do corpo de uma maneira que inibe mais efetivamente uma resposta pró-inflamatória. Esta inibição resulta em um tratamento melhorado de uma inflamação crônica. Por exemplo, uma composição farmacêutica descrita aqui pode facilitar a distribuição de um composto terapêutico descrito aqui nos macrófagos. Um possível mecanismo que alcança esta biodistribuição seletiva é que as composições farmacêuticas descritas aqui podem ser projetadas para tirar vantagem da atividade de quilomícrons. Quilomícrons são partículas de lipoproteína relativamente grandes com um diâmetro de 75 nm a 1.200 nm. Compreendendo triglicerídeos (85 a 92%), fosfolipídios (6 a 12%), colesterol (1 a 3%) e apolipoproteínas (1 a 2%), quilomícrons transportam lipídios dietários dos intestinos para outros locais no corpo. Quilomícrons são um dos cinco

principais grupos de lipoproteínas, os outros sendo VLDL, IDL, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL), que permitem que gorduras e colesterol se movam na solução a base de água da corrente sanguínea.

[00106] Durante digestão, ácidos graxos e colesterol passam por processamento no trato gastrintestinal pela ação de sucos pancreáticos incluindo lipases e emulsificação com sais biliares para gerar micelas. Essas micelas permitem a absorção de lipídio como ácidos graxos livres pelas células absorptivas do intestino delgado, conhecidas como enterócitos. Uma vez nos enterócitos, triglicerídeos e colesterol são montados nos quilomícrons nascentes. Quilomícrons nascentes são basicamente compostos de triglicerídeos (85%) e contêm algum colesterol e ésteres colesterílicos. O componente principal de apolipoproteína é apolipoproteína B-48 (APOB48). Esses quilomícrons nascentes são liberados por exocitose dos enterócitos nos vasos linfáticos, lácteos originando nas vilosidades do intestino delgado, e são então secretados na corrente sanguínea na conexão do duto torácico com a veia subclaviana esquerda.

[00107] Durante circulação no linfo e sangue, quilomícrons trocam componentes com HDL. O HDL denota apolipoproteína C-II (APOC2) e apolipoproteína E (APOE) no quilomícron nascente e assim converte-o em um quilomícron maduro (frequentemente referido simplesmente como "quilomícron"). APOC2 é o cofator para atividade de lipoproteína lipase (LPL). Uma vez que armazenamentos de triglicerídeo são distribuídos, o quilomícron retorna APOC2 para o HDL (mas mantém APOE) e, assim, torna-se um resíduo de quilomícron, agora somente 30–50 nm. APOB48 e APOE são importantes para identificar o resíduo de quilomícron no fígado para enocitose e quebra nas lipoproteínas (VLDL, LDL e HDL). Essas lipoproteínas são processadas e armazenadas por células competentes, incluindo, por exemplo, hepatócitos, adipócitos e macrófagos. Assim, sem

quer se limitar a nenhuma teoria, mediante administração oral, uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser processada nas micelas, enquanto, no trato gastrintestinal, absorvida por enterócitos e montada nos quilomícrons nascentes, permanece associada com resíduos de quilomícron captados pelo fígado, e finalmente carregada para os macrófagos que estão presentes em tecidos inflamados.

[00108] Como um outro exemplo, uma composição farmacêutica descrita aqui pode facilitar a distribuição de um composto terapêutico descrito aqui nas células dendríticas. Um possível mecanismo para alcançar biodistribuição seletiva das composições farmacêuticas descritas aqui pode ser para tirar vantagem da atividade endocitótica/fagocitótica das células dendríticas. Células dendríticas são células imunes formando parte do sistema imune de mamífero. A principal função das células dendríticas é processar material antígeno e apresentá-lo na superfície para outras células do sistema imune. Assim, células dendríticas funcionam como células que apresentam antígeno que agem como mensageiros entre imunidade inata e adaptativa. Células dendríticas estão presentes em tecidos em contato com o ambiente externo, tais como, por exemplo, a pele (onde existe uma célula tipo dendrítica especializada denominada célula Langerhans) e o revestimento interno do nariz, pulmões, estômago e intestinos. Essas células podem também ser encontradas em um estado imaturo no sangue. Uma vez ativadas, elas migram para o linfonodo onde elas interagem com células T e células B para iniciar e formar a resposta imune adaptativa. Células dendríticas são conhecidas por realizar endocitose e fagocitose de partículas de lipídio como parte de seus processos de monitoramento ambiental e apresentação de antígeno. Sem querer se limitar a nenhuma teoria, mediante administração tópica ou inalatória, uma composição farmacêutica descrita aqui pode penetrar na pele ou revestimento interno do nariz, pulmões, estômago e intestinos, ser endocitada/fagocitada por células dendríticas, e finalmente

carregada nas células T e/ou células B que estão presentes em tecidos inflamados.

[00109] Aspectos da presente especificação descrevem, em parte, um método para preparar uma composição farmacêutica descrita aqui. Um método descrito aqui compreende a etapa de colocar um adjuvante farmaceuticamente aceitável descrito aqui em contato com um composto terapêutico descrito aqui em condições que permitem que o composto terapêutico dissolva no adjuvante farmaceuticamente aceitável, por meio disto formando uma composição farmacêutica descrita aqui.

[00110] Aspectos da presente especificação descrevem, em parte, um método para preparar uma composição farmacêutica descrita aqui. Um método descrito aqui compreende as etapas de: a) colocar um solvente farmaceuticamente aceitável descrito aqui em contato com um composto terapêutico descrito aqui em condições que permitem que o composto terapêutico dissolva no solvente farmaceuticamente aceitável, por meio disto formando uma solução; e b) colocar a solução formada na etapa (a) em contato com um adjuvante farmaceuticamente aceitável descrito aqui em condições que permitem a formação de uma composição farmacêutica. Os métodos de preparação descritos aqui podem compreender adicionalmente uma etapa (c) de remover o solvente farmaceuticamente aceitável da composição farmacêutica.

[00111] A quantidade de um composto terapêutico que é colocado em contato com o solvente farmaceuticamente aceitável na etapa (a) do método pode ser em qualquer quantidade desejada. Fatores usados para determinar a quantidade de um composto terapêutico usado incluem, sem limitações, a quantidade final de composto terapêutico desejada na composição farmacêutica, a concentração desejada de um composto terapêutico na solução, a hidrofobicidade do composto terapêutico, a lipofobicidade do composto terapêutico, a temperatura na qual a etapa de contato (a) é realizada,

e o tempo no qual a etapa de contato (a) é realizada.

[00112] O volume de um solvente farmaceuticamente aceitável usado na etapa (a) do método pode ser qualquer volume desejado. Fatores usados para determinar o volume de um solvente farmaceuticamente aceitável usado incluem, sem limitações, a quantidade final de uma composição farmacêutica desejada, a concentração desejada de um composto terapêutico na solução, a hidrofobicidade do composto terapêutico, e a lipofobicidade do composto terapêutico.

[00113] Em aspectos desta modalidade, a quantidade de um composto terapêutico que é colocado em contato com o solvente na etapa (a) pode ser, por exemplo, pelo menos 10 mg, pelo menos 20 mg, pelo menos 30 mg, pelo menos 40 mg, pelo menos 50 mg, pelo menos 60 mg, pelo menos 70 mg, pelo menos 80 mg, pelo menos 90 mg, pelo menos 100 mg, pelo menos 200 mg, pelo menos 300 mg, pelo menos 400 mg, pelo menos 500 mg, pelo menos 600 mg, pelo menos 700 mg, pelo menos 800 mg, pelo menos 900 mg, pelo menos 1.000 mg, pelo menos 1.100 mg, pelo menos 1.200 mg, pelo menos 1.300 mg, pelo menos 1.400 mg, ou pelo menos 1.500 mg. Em outros aspectos desta modalidade, a quantidade de um composto terapêutico que é colocado em contato com o solvente na etapa (a) pode ser na faixa, por exemplo, de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg, cerca de 50 mg a cerca de 150 mg, cerca de 100 mg a cerca de 250 mg, cerca de 150 mg a cerca de 350 mg, cerca de 250 mg a cerca de 500 mg, cerca de 350 mg a cerca de 600 mg, cerca de 500 mg a cerca de 750 mg, cerca de 600 mg a cerca de 900 mg, cerca de 750 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 850 mg a cerca de 1.200 mg, ou cerca de 1.000 mg a cerca de 1.500 mg. Em outros aspectos desta modalidade, a quantidade de um composto terapêutico que é dissolvida no solvente na etapa (a) pode ser na faixa, por exemplo, de cerca de 10 mg a cerca de 250 mg, cerca de 10 mg a cerca de 500 mg, cerca de 10 mg a cerca de 750 mg, cerca de 10 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 10 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de

50 mg a cerca de 250 mg, cerca de 50 mg a cerca de 500 mg, cerca de 50 mg a cerca de 750 mg, cerca de 50 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 50 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 100 mg a cerca de 250 mg, cerca de 100 mg a cerca de 500 mg, cerca de 100 mg a cerca de 750 mg, cerca de 100 mg a cerca de 1.000 mg, cerca de 100 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 200 mg a cerca de 500 mg, cerca de 200 mg a cerca de 750 mg, cerca de 200 mg a cerca de 1.000 mg, ou cerca de 200 mg a cerca de 1.500 mg.

[00114] Etapa (a) pode ser realizada à temperatura ambiente, a fim de permitir que um composto terapêutico se dissolva totalmente no solvente farmaceuticamente aceitável. Entretanto, em outras modalidades do método, a Etapa (a) pode ser realizada a uma temperatura que é maior que a temperatura ambiente. Em aspectos desta modalidade, a Etapa (a) pode ser realizada a uma temperatura que é, por exemplo, maior que 21°C, maior que 25°C, maior que 30°C, maior que 35°C ou maior que 37°C, maior que 40°C, maior que 42°C, maior que 45°C, maior que 50°C, maior que 55°C, ou maior que 60°C. Em aspectos desta modalidade, a Etapa (a) pode ser realizada a uma temperatura que é entre, por exemplo, cerca de 20°C a cerca de 30°C, cerca de 25°C a cerca de 35°C, cerca de 30°C a cerca de 40°C, cerca de 35°C a cerca de 45°C, cerca de 40°C a cerca de 50°C, cerca de 45°C a cerca de 55°C, ou cerca de 50°C a cerca de 60°C. Em certos casos, a Etapa (a) pode ser realizada a temperaturas abaixo da temperatura ambiente, a fim de permitir que um composto terapêutico se dissolva totalmente em solvente. Entretanto, em outras modalidades do método, a Etapa (a) pode ser realizada a uma temperatura que é menor que temperatura ambiente, por exemplo, menor que 10°C, maior que 5°C, maior que 0°C, maior que -10°C ou maior que -20°C. O contato na etapa (a) pode compreender misturar o composto terapêutico e o solvente farmaceuticamente aceitável, por exemplo, por agitação, inversão, sonicação ou turbilhonamento. A mistura pode ser realizada, por exemplo, por pelo menos 1 segundo, pelo menos 5 segundos, pelo menos 10 segundos, pelo

menos 20 segundos, pelo menos 30 segundos, pelo menos 45 segundos, pelo menos 60 segundos, ou mais, até o composto terapêutico ser totalmente dissolvido no solvente.

[00115] Após o contato, a concentração de um composto terapêutico descrito aqui na solução pode ser em qualquer concentração desejada. Em aspectos desta modalidade, a concentração de um composto terapêutico descrito aqui na solução pode ser, por exemplo, pelo menos 0,00001 mg/mL, pelo menos 0,0001 mg/mL, pelo menos 0,001 mg/mL, pelo menos 0,01 mg/mL, pelo menos 0,1 mg/mL, pelo menos 1 mg/mL, pelo menos 10 mg/mL, pelo menos 25 mg/mL, pelo menos 50 mg/mL, pelo menos 100 mg/mL, pelo menos 200 mg/mL, pelo menos 500 mg/mL, pelo menos 700 mg/mL, pelo menos 1.000 mg/mL, ou pelo menos 1.200 mg/mL. Em outros aspectos desta modalidade, a concentração de um composto terapêutico descrito aqui na solução pode ser, por exemplo, no máximo 1.000 mg/mL, no máximo 1.100 mg/mL, no máximo 1.200 mg/mL, no máximo 1.300 mg/mL, no máximo 1.400 mg/mL, no máximo 1.500 mg/mL, no máximo 2.000 mg/mL, no máximo 2.000 mg/mL, ou no máximo 3.000 mg/mL. Em outros aspectos desta modalidade, a concentração de um composto terapêutico descrito aqui na solução pode ser em uma faixa, por exemplo, de cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 0,0001 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 0,01 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 1 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 1.000 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 1.000 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 500

mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 1.000 mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 1.000 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 750 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 750 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 750 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 500 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 500 mg/mL, cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 0,0001 mg/mL, cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 0,001 mg/mL, cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 0,01 mg/mL, cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 0,1 mg/mL, cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 1 mg/mL, cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 0,01 mg/mL, cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 0,1 mg/mL, cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 1 mg/mL, cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 10 mg/mL, ou cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 100 mg/mL.

[00116] O volume de um adjuvante farmaceuticamente aceitável usado na etapa (b) do método pode ser qualquer volume desejado. Fatores usados para determinar o volume de um adjuvante farmaceuticamente aceitável usado incluem, sem limitações, a quantidade final de uma composição farmacêutica desejada, a concentração desejada de um composto terapêutico na composição farmacêutica, a razão de solvente:adjuvante usada, e a miscibilidade de solvente e adjuvante.

[00117] Em aspectos desta modalidade, a razão de solução:adjuvante pode ser, por exemplo, pelo menos 5:1, pelo menos 4:1, pelo menos 3:1, pelo menos 2:1, pelo menos 0:1, pelo menos 1:1, pelo menos 1:2, pelo menos 1:3, pelo menos 1:4, pelo menos 1:5, pelo menos 1:6, pelo menos 1:7, pelo menos 1:8, pelo menos 1:9, pelo menos 1:10, pelo menos 1:15, pelo menos 1:20, ou

pelo menos 1:25. Em outros aspectos desta modalidade, a razão de solução:adjuvante pode ser em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5:1 a cerca de 1:25, cerca de 4:1 a cerca de 1:25, cerca de 3:1 a cerca de 1:25, cerca de 2:1 a cerca de 1:25, cerca de 0:1 a cerca de 1:25, cerca de 1:1 a cerca de 1:25, cerca de 1:2 a cerca de 1:25, cerca de 1:3 a cerca de 1:25, cerca de 1:4 a cerca de 1:25, cerca de 1:5 a cerca de 1:25, cerca de 5:1 a cerca de 1:20, cerca de 4:1 a cerca de 1:20, cerca de 3:1 a cerca de 1:20, cerca de 2:1 a cerca de 1:20, cerca de 0:1 a cerca de 1:20, cerca de 1:1 a cerca de 1:20, cerca de 1:2 a cerca de 1:20, cerca de 1:3 a cerca de 1:20, cerca de 1:4 a cerca de 1:20, cerca de 1:5 a cerca de 1:20, cerca de 5:1 a cerca de 1:15, cerca de 4:1 a cerca de 1:15, cerca de 3:1 a cerca de 1:15, cerca de 0:1 a cerca de 1:15, cerca de 2:1 a cerca de 1:15, cerca de 1:1 a cerca de 1:15, cerca de 1:2 a cerca de 1:15, cerca de 1:3 a cerca de 1:15, cerca de 1:4 a cerca de 1:15, cerca de 1:5 a cerca de 1:15, cerca de 5:1 a cerca de 1:12, cerca de 4:1 a cerca de 1:12, cerca de 3:1 a cerca de 1:12, cerca de 2:1 a cerca de 1:12, cerca de 0:1 a cerca de 1:12, cerca de 1:1 a cerca de 1:12, cerca de 1:2 a cerca de 1:12, cerca de 1:3 a cerca de 1:12, cerca de 1:4 a cerca de 1:12, cerca de 1:5 a cerca de 1:12, cerca de 1:6 a cerca de 1:12, cerca de 1:7 a cerca de 1:12, cerca de 1:8 a cerca de 1:12, cerca de 5:1 a cerca de 1:10, cerca de 4:1 a cerca de 1:10, cerca de 3:1 a cerca de 1:10, cerca de 2:1 a cerca de 1:10, cerca de 0:1 a cerca de 1:10, cerca de 1:1 a cerca de 1:10, cerca de 1:2 a cerca de 1:10, cerca de 1:3 a cerca de 1:10, cerca de 1:4 a cerca de 1:10, cerca de 1:5 a cerca de 1:10, cerca de 1:6 a cerca de 1:10, cerca de 1:7 a cerca de 1:10, ou cerca de 1:8 a cerca de 1:10.

[00118] Etapa (b) pode ser realizada à temperatura ambiente, a fim de permitir que a solução compreendendo o composto terapêutico forme a composição farmacêutica. Entretanto, em outras modalidades do método, a Etapa (b) pode ser realizada a uma temperatura que é maior que a temperatura ambiente. Em aspectos desta modalidade, a Etapa (b) pode ser realizada a uma temperatura que é, por exemplo, maior que 21°C, maior que 25°C, maior

que 30°C, maior que 35°C ou maior que 37°C, maior que 40°C, maior que 42°C, maior que 45°C, maior que 50°C, maior que 55°C, ou maior que 60°C. Em aspectos desta modalidade, a Etapa (a) pode ser realizada a uma temperatura que é entre, por exemplo, cerca de 20°C a cerca de 30°C, cerca de 25°C a cerca de 35°C, cerca de 30°C a cerca de 40°C, cerca de 35°C a cerca de 45°C, cerca de 40°C a cerca de 50°C, cerca de 45°C a cerca de 55°C, ou cerca de 50°C a cerca de 60°C. Em certos casos, a Etapa (b) pode ser realizada a temperaturas abaixo da temperatura ambiente, a fim de permitir que um composto terapêutico se dissolva totalmente em um solvente farmaceuticamente aceitável. Entretanto, em outras modalidades do método, a Etapa (b) pode ser realizada a uma temperatura que é menor que temperatura ambiente, por exemplo, menor que 10°C, maior que 5°C, maior que 0°C, maior que -10°C ou maior que -20°C. O contato na etapa (b) pode compreender misturar a solução e o adjuvante farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, por agitação, inversão, sonicação ou turbilhonamento. A mistura pode ser realizada, por exemplo, por pelo menos 1 segundo, pelo menos 5 segundos, pelo menos 10 segundos, pelo menos 20 segundos, pelo menos 30 segundos, pelo menos 45 segundos, pelo menos 60 segundos, ou mais, até a composição farmacêutica ser formada.

[00119] Em certas modalidades, uma etapa de resfriamento rápido pode ser usada para reduzir a temperatura de uma composição farmacêutica descrita aqui depois de sua formação. Por exemplo, uma etapa de resfriamento rápido pode ser usada em procedimentos onde temperaturas maiores que temperatura ambiente são usadas para permitir que um composto terapêutico dissolva totalmente no solvente farmaceuticamente aceitável e/ou para permitir que a solução compreendendo o composto terapêutico forme a composição farmacêutica. Em aspectos desta modalidade, uma etapa de resfriamento rápido resulta em uma menor temperatura, por exemplo, de cerca de 30°C em 20 minutos, cerca de 25°C em 20 minutos, cerca de 20°C em 20

minutos, cerca de 15°C em 20 minutos, cerca de 30°C em 15 minutos, cerca de 25°C em 15 minutos, cerca de 20°C em 15 minutos, cerca de 15°C em 15 minutos, cerca de 30°C em 10 minutos, cerca de 25°C em 10 minutos, cerca de 20°C em 10 minutos, cerca de 15°C em 10 minutos, cerca de 30°C em 5 minutos, cerca de 25°C em 5 minutos, cerca de 20°C em 5 minutos, cerca de 15°C em 5 minutos. Em outros aspectos desta modalidade, uma etapa de resfriamento rápido resulta em uma menor temperatura, por exemplo, de cerca de 20°C a cerca de 30°C em 20 minutos, cerca de 20°C a cerca de 30°C em 15 minutos, cerca de 20°C a cerca de 30°C em 10 minutos, cerca de 20°C a cerca de 30°C em 5 minutos, cerca de 15°C a cerca de 25°C em 20 minutos, cerca de 15°C a cerca de 25°C em 15 minutos, cerca de 15°C a cerca de 25°C em 10 minutos, cerca de 15°C a cerca de 25°C em 5 minutos, cerca de 10°C a cerca de 20°C em 20 minutos, cerca de 10°C a cerca de 20°C em 15 minutos, cerca de 10°C a cerca de 20°C em 10 minutos, ou cerca de 10°C a cerca de 20°C em 5 minutos.

[00120] Ainda em aspectos desta modalidade, uma etapa de resfriamento rápido resulta em uma menor temperatura, por exemplo, de cerca de 2,0°C/minuto, cerca de 1,9°C/minuto, cerca de 1,8°C/minuto, cerca de 1,7°C/minuto, cerca de 1,6°C/minuto, cerca de 1,5°C/minuto, cerca de 1,4°C/minuto, cerca de 1,3°C/minuto, cerca de 1,2°C/minuto, cerca de 1,1°C/minuto, cerca de 1,0°C/minuto, cerca de 0,9°C/minuto, cerca de 0,8°C/minuto, cerca de 0,7°C/minuto, cerca de 0,6°C/minuto, cerca de 0,5°C/minuto, cerca de 0, 4°C/minuto, cerca de 0,3°C/minuto, cerca de 0,2°C/minuto, ou cerca de 0,1°C/minuto. Ainda em aspectos desta modalidade, uma etapa de resfriamento rápido resulta em uma menor temperatura, por exemplo, de cerca de 0,1°C a cerca de 0, 4°C/minuto, cerca de 0,2°C a cerca de 0,6°C/minuto, cerca de 0, 4°C a cerca de 0,8°C/minuto, cerca de 0,6°C a cerca de 1,0°C/minuto, cerca de 0,8°C a cerca de 1,2°C/minuto, cerca de 1,0°C a cerca de 1,4°C/minuto, cerca de 1,2°C a cerca

de 1,6°C/minuto, cerca de 1,4°C a cerca de 1,8°C/minuto, cerca de 1,6°C a cerca de 2,0°C/minuto, cerca de 0,1°C a cerca de 0,5°C/minuto, cerca de 0,5°C a cerca de 1,0°C/minuto, cerca de 1,0°C a cerca de 1,5°C/minuto, cerca de 1,5°C a cerca de 2,0°C/minuto, cerca de 0,5°C a cerca de 1,5°C/minuto, ou cerca de 1,0°C a cerca de 2,0°C/minuto.

[00121] Em algumas modalidades, temperaturas maiores que a temperatura ambiente empregada tanto na Etapa (a) quanto na Etapa (b) ou em ambas podem ser usadas para remover o solvente de uma composição farmacêutica. Em outra modalidade, remoção do solvente de uma composição farmacêutica exige uma Etapa separada (c). Na etapa (c), a remoção do solvente de uma composição farmacêutica pode ser realizada usando um de uma variedade de procedimentos conhecida na técnica, incluindo, sem limitações, vaporização, dialisação, destilação, liofilização e filtração. Esses procedimentos de remoção podem ser feitos em condições de atmosfera ambiente, sob baixa pressão, ou sob um vácuo e tanto em temperatura ambiente quanto em temperaturas que exigem aquecimento.

[00122] Em uma modalidade, a Etapa (c) pode resultar na remoção completa de um solvente farmaceuticamente aceitável da composição farmacêutica descrita aqui. Em aspectos desta modalidade, a Etapa (c) pode resultar, por exemplo, em pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 93%, pelo menos 95%, pelo menos 97%, ou pelo menos 99% de remoção de um solvente farmaceuticamente aceitável da composição farmacêutica descrita aqui.

[00123] Etapa (c) é conduzida a uma temperatura que permite a vaporização de um solvente farmaceuticamente aceitável descrito aqui e, como tal, a temperatura de vaporização depende do solvente. Fatores que

influenciam a temperatura de vaporização de um solvente descrito aqui incluem, sem limitações, o solvente particular usado, a quantidade de solvente presente, o composto terapêutico particular presente, o adjuvante particular presente, a estabilidade do composto terapêutico presente, a reatividade do composto terapêutico presente, a pressão atmosférica particular usada, o tempo desejado para vaporização completa. Geralmente, uma composição farmacêutica exigirá aquecimento se a vaporização etapa for conduzida a pressão ambiente, por exemplo, 1 atm. Entretanto, em condições de alto vácuo, a etapa de vaporização pode ser conduzida a temperaturas abaixo da temperatura ambiente, por exemplo, menos que 22°C.

[00124] Em uma modalidade, remoção do solvente da composição farmacêutica descrita aqui pode ser realizada a pressão ambiente atmosférica e a uma temperatura acima da temperatura ambiente. Em aspectos desta modalidade, remoção do solvente da composição farmacêutica descrita aqui pode ser realizada a pressão atmosférica ambiente e a uma temperatura, por exemplo, de mais de 25°C, mais de 30°C, mais de 35°C, mais de 40°C, mais de 45°C, mais de 50°C, mais de 55°C, mais de 60°C, mais de 65°C, mais de 70°C, mais de 80°C, ou mais de 25°C. Em outros aspectos desta modalidade, remoção do solvente da composição farmacêutica descrita aqui pode ser realizada a pressão atmosférica ambiente e a uma temperatura em uma faixa, por exemplo, de cerca de 25°C a cerca de 100°C, cerca de 25°C a cerca de 95°C, cerca de 25°C a cerca de 90°C, cerca de 25°C a cerca de 85°C, cerca de 25°C a cerca de 80°C, cerca de 25°C a cerca de 75°C, cerca de 25°C a cerca de 70°C, cerca de 25°C a cerca de 65°C, ou cerca de 25°C a cerca de 60°C.

[00125] Em uma outra modalidade, remoção do solvente da composição farmacêutica descrita aqui pode ser realizada sob vácuo e a uma temperatura abaixo da temperatura ambiente. Em aspectos desta modalidade, remoção do solvente da composição farmacêutica descrita aqui pode ser realizada sob vácuo e a uma temperatura, por exemplo, de menos que 20°C,

menos que 18°C, menos que 16°C, menos que 14°C, menos que 12°C, menos que 10°C, menos que 8°C, menos que 6°C, menos que 4°C, menos que 2°C, ou menos que 0°C. Em outros aspectos desta modalidade, remoção do solvente da composição farmacêutica descrita aqui pode ser realizada sob vácuo e a uma temperatura em uma faixa, por exemplo, de cerca de -20°C a cerca de 20°C, cerca de -20°C a cerca de 18°C, cerca de -20°C a cerca de 16°C, cerca de -20°C a cerca de 14°C, cerca de -20°C a cerca de 12°C, cerca de -20°C a cerca de 10°C, cerca de -20°C a cerca de 8°C, cerca de -20°C a cerca de 6°C, cerca de -20°C a cerca de 4°C, cerca de -20°C a cerca de 2°C, cerca de -20°C a cerca de 0°C, cerca de -15°C a cerca de 20°C, cerca de -10°C a cerca de 20°C, cerca de -5°C a cerca de 20°C, cerca de 0°C a cerca de 20°C, cerca de -10°C a cerca de 20°C, cerca de -10°C a cerca de 18°C, cerca de -10°C a cerca de 16°C, cerca de -10°C a cerca de 14°C, cerca de -10°C a cerca de 12°C, cerca de -10°C a cerca de 10°C, cerca de -10°C a cerca de 8°C, cerca de -10°C a cerca de 6°C, cerca de -10°C a cerca de 4°C, cerca de -10°C a cerca de 2°C, ou cerca de -10°C a cerca de 0°C.

[00126] A concentração final de um composto terapêutico descrito aqui em uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser de qualquer concentração desejada. Em um aspecto desta modalidade, a concentração final de um composto terapêutico em uma composição farmacêutica pode ser uma quantidade terapeuticamente efetiva. Em outros aspectos desta modalidade, a concentração final de um composto terapêutico em uma composição farmacêutica pode ser, por exemplo, pelo menos 0,00001 mg/mL, pelo menos 0,0001 mg/mL, pelo menos 0,001 mg/mL, pelo menos 0,01 mg/mL, pelo menos 0,1 mg/mL, pelo menos 1 mg/mL, pelo menos 10 mg/mL, pelo menos 25 mg/mL, pelo menos 50 mg/mL, pelo menos 100 mg/mL, pelo menos 200 mg/mL, pelo menos 500 mg/mL, pelo menos 700 mg/mL, pelo menos 1.000 mg/mL, ou pelo menos 1.200 mg/mL. Em outros aspectos desta modalidade, a concentração de um composto terapêutico

descrito aqui na solução pode ser, por exemplo, no máximo 1.000 mg/mL, no máximo 1.100 mg/mL, no máximo 1.200 mg/mL, no máximo 1.300 mg/mL, no máximo 1.400 mg/mL, no máximo 1.500 mg/mL, no máximo 2.000 mg/mL, no máximo 2.000 mg/mL, ou no máximo 3.000 mg/mL. Em outros aspectos desta modalidade, a concentração final de um composto terapêutico em uma composição farmacêutica pode ser em uma faixa, por exemplo, de cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 0,0001 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 0,01 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 1 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 1.000 mg/mL a cerca de 3.000 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 1.000 mg/mL a cerca de 2.000 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 1.000 mg/mL a cerca de 1.500 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 1.000 mg/mL a cerca de 1.200 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 750 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 750 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 750 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 750 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 500 mg/mL, cerca de 250 mg/mL a cerca de 500 mg/mL, cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 0,0001 mg/mL, cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 0,001 mg/mL, cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 0,01 mg/mL, cerca de 0,00001 mg/mL a cerca de 0,1 mg/mL, cerca de 0,00001

mg/mL a cerca de 1 mg/mL, cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 0,01 mg/mL, cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 0,1 mg/mL, cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 1 mg/mL, cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 10 mg/mL, ou cerca de 0,001 mg/mL a cerca de 100 mg/mL.

[00127] Uma composição farmacêutica produzida usando os métodos descritos aqui pode ser formulada para distribuição tanto local quanto sistêmica usando vias tópicas, enterais ou parenterais de administração. Adicionalmente, um composto terapêutico descrito aqui pode ser formulado por si mesmo em uma composição farmacêutica, ou pode ser formulado junto com um ou mais outros compostos terapêuticos descritos aqui em uma única composição farmacêutica.

[00128] Uma composição farmacêutica produzida usando os métodos descritos aqui pode ser uma formulação líquida, formulação semissólida, ou uma formulação sólida. Uma formulação descrita aqui pode ser produzida de uma maneira a formar uma fase, tal como, por exemplo, um óleo ou um sólido. Alternativamente, uma formulação descrita aqui pode ser produzida de uma maneira a formar duas fases, tal como, por exemplo, uma emulsão. Uma composição farmacêutica descrita aqui destinada a tal administração pode ser preparada de acordo com qualquer método conhecido pela técnica para a fabricação de composições farmacêuticas. A formulação semissólida adequada para administração tópica inclui, sem limitações, unguentos, cremes, pomadas e géis.

[00129] Uma formulação líquida pode ser formada usando vários lipídios tipo óleos de outros ácidos graxos que permanecem como líquidos na faixa de temperatura desejada. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui é líquida à temperatura ambiente. Em aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser formulada para ser um líquido a uma temperatura, por exemplo, de cerca de 25°C ou mais, cerca de 23°C ou mais, cerca de 21°C ou mais, cerca de 19°C

ou mais, cerca de 17°C ou mais, cerca de 15°C ou mais, cerca de 12°C ou mais, cerca de 10°C ou mais, cerca de 8°C ou mais, cerca de 6°C ou mais, cerca de 4°C ou mais, ou cerca de 0°C ou mais.

[00130] Em formulação líquida e semissólida, uma concentração de um composto terapêutico descrito aqui pode ser tipicamente entre cerca de 50 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL. Em aspectos desta modalidade, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto terapêutico descrito aqui pode ser, por exemplo, de cerca de 50 mg/mL a cerca de 100 mg/mL, cerca de 50 mg/mL a cerca de 200 mg/mL, cerca de 50 mg/mL a cerca de 300 mg/mL, cerca de 50 mg/mL a cerca de 400 mg/mL, cerca de 50 mg/mL a cerca de 500 mg/mL, cerca de 50 mg/mL a cerca de 600 mg/mL, cerca de 50 mg/mL a cerca de 700 mg/mL, cerca de 50 mg/mL a cerca de 800 mg/mL, cerca de 50 mg/mL a cerca de 900 mg/mL, cerca de 50 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 200 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 300 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 400 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 500 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 600 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 700 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 800 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 900 mg/mL, cerca de 100 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 200 mg/mL a cerca de 300 mg/mL, cerca de 200 mg/mL a cerca de 400 mg/mL, cerca de 200 mg/mL a cerca de 500 mg/mL, cerca de 200 mg/mL a cerca de 600 mg/mL, cerca de 200 mg/mL a cerca de 700 mg/mL, cerca de 200 mg/mL a cerca de 800 mg/mL, cerca de 200 mg/mL a cerca de 900 mg/mL, cerca de 200 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 300 mg/mL a cerca de 400 mg/mL, cerca de 300 mg/mL a cerca de 500 mg/mL, cerca de 300 mg/mL a cerca de 600 mg/mL, cerca de 300 mg/mL a cerca de 700 mg/mL, cerca de 300 mg/mL a cerca de 800 mg/mL, cerca de 300 mg/mL a cerca de 900 mg/mL, cerca de 300 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 400 mg/mL a cerca de 500 mg/mL, cerca de 400 mg/mL a cerca de 600 mg/mL, cerca de 400 mg/mL a cerca de 700

mg/mL, cerca de 400 mg/mL a cerca de 800 mg/mL, cerca de 400 mg/mL a cerca de 900 mg/mL, cerca de 400 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 600 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 700 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 800 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 900 mg/mL, cerca de 500 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL, cerca de 600 mg/mL a cerca de 700 mg/mL, cerca de 600 mg/mL a cerca de 800 mg/mL, cerca de 600 mg/mL a cerca de 900 mg/mL, ou cerca de 600 mg/mL a cerca de 1.000 mg/mL.

[00131] Em formulações semissólidas e sólidas, uma quantidade de um composto terapêutico descrito aqui pode ser tipicamente entre cerca de 0,01% a cerca de 45% em peso. Em aspectos desta modalidade, uma quantidade de um composto terapêutico descrito aqui pode ser, por exemplo, de cerca de 0,1% a cerca de 45% em peso, cerca de 0,1% a cerca de 40% em peso, cerca de 0,1% a cerca de 35% em peso, cerca de 0,1% a cerca de 30% em peso, cerca de 0,1% a cerca de 25% em peso, cerca de 0,1% a cerca de 20% em peso, cerca de 0,1% a cerca de 15% em peso, cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso, cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso, cerca de 1% a cerca de 45% em peso, cerca de 1% a cerca de 40% em peso, cerca de 1% a cerca de 35% em peso, cerca de 1% a cerca de 30% em peso, cerca de 1% a cerca de 25% em peso, cerca de 1% a cerca de 20% em peso, cerca de 1% a cerca de 15% em peso, cerca de 1% a cerca de 10% em peso, cerca de 1% a cerca de 5% em peso, cerca de 5% a cerca de 45% em peso, cerca de 5% a cerca de 40% em peso, cerca de 5% a cerca de 35% em peso, cerca de 5% a cerca de 30% em peso, cerca de 5% a cerca de 25% em peso, cerca de 5% a cerca de 20% em peso, cerca de 5% a cerca de 15% em peso, cerca de 5% a cerca de 10% em peso, cerca de 10% a cerca de 45% em peso, cerca de 10% a cerca de 40% em peso, cerca de 10% a cerca de 35% em peso, cerca de 10% a cerca de 30% em peso, cerca de 10% a cerca de 25% em peso, cerca de 10% a cerca de 20% em peso, cerca de 10% a cerca de 15% em peso, cerca de 15% a cerca de 45% em

peso, cerca de 15% a cerca de 40% em peso, cerca de 15% a cerca de 35% em peso, cerca de 15% a cerca de 30% em peso, cerca de 15% a cerca de 25% em peso, cerca de 15% a cerca de 20% em peso, cerca de 20% a cerca de 45% em peso, cerca de 20% a cerca de 40% em peso, cerca de 20% a cerca de 35% em peso, cerca de 20% a cerca de 30% em peso, cerca de 20% a cerca de 25% em peso, cerca de 25% a cerca de 45% em peso, cerca de 25% a cerca de 40% em peso, cerca de 25% a cerca de 35% em peso, ou cerca de 25% a cerca de 30% em peso.

[00132] Em uma modalidade, uma formulação líquida compreende um composto terapêutico, um éter de glicol, uma gordura parcialmente hidrogenada, um óleo, e um álcool. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 15% a cerca de 35% em peso de composto terapêutico, cerca de 5% a cerca de 25% em peso de éter de glicol, cerca de 15% a cerca de 40% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 15% a cerca de 40% de um óleo, e cerca de 1% a cerca de 15% de um álcool. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 10% a cerca de 20% em peso de éter de glicol, cerca de 20% a cerca de 35% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 20% a cerca de 35% de um óleo, e cerca de 2% a cerca de 10% de um álcool. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 23% a cerca de 27% em peso de composto terapêutico, cerca de 13% a cerca de 17% em peso de éter de glicol, cerca de 25% a cerca de 30% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 25% a cerca de 30% de um óleo, e cerca de 4% a cerca de 8% de um álcool. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 24% a cerca de 26% em peso de composto terapêutico, cerca de 14% a cerca de 16% em peso de éter de glicol, cerca de 26% a cerca de 28% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 26% a cerca de 28% de um óleo,

e cerca de 5% a cerca de 7% de um álcool. Em outros aspectos desta modalidade, um óleo é óleo de colza ou óleo de theobroma.

[00133] Em uma outra modalidade, uma formulação líquida compreende um composto terapêutico, um éter de glicol, um monolinoleato de glicerila, um óleo e um álcool. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 15% a cerca de 35% em peso de composto terapêutico, cerca de 5% a cerca de 25% em peso de éter de glicol, cerca de 15% a cerca de 40% em peso de monolinoleato de glicerila, cerca de 15% a cerca de 40% de um óleo, e cerca de 1% a cerca de 15% de um álcool. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 10% a cerca de 20% em peso de éter de glicol, cerca de 20% a cerca de 35% em peso de monolinoleato de glicerila, cerca de 20% a cerca de 35% de um óleo, e cerca de 2% a cerca de 10% de um álcool. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 23% a cerca de 27% em peso de composto terapêutico, cerca de 13% a cerca de 17% em peso de éter de glicol, cerca de 25% a cerca de 30% em peso de monolinoleato de glicerila, cerca de 25% a cerca de 30% de um óleo, e cerca de 4% a cerca de 8% de um álcool. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 24% a cerca de 26% em peso de composto terapêutico, cerca de 14% a cerca de 16% em peso de éter de glicol, cerca de 26% a cerca de 28% em peso de monolinoleato de glicerila, cerca de 26% a cerca de cerca de 28% de um óleo, e cerca de 5% a cerca de 7% de um álcool. Em outros aspectos desta modalidade, um óleo é óleo de colza ou óleo de theobroma.

[00134] Em uma outra modalidade, uma formulação líquida compreende um ibuprofeno, um éter monoetílico de dietileno glicol, um monolinoleato de glicerila, um óleo e um álcool. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 15% a cerca de

35% em peso de um ibuprofeno, cerca de 5% a cerca de 25% em peso de éter monoetílico de dietileno glicol, cerca de 15% a cerca de 40% em peso de monolinoleato de glicerila, cerca de 15% a cerca de 40% de um óleo, e cerca de 1% a cerca de 15% de um álcool. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de um ibuprofeno, cerca de 10% a cerca de 20% em peso de éter monoetílico de dietileno glicol, cerca de 20% a cerca de 35% em peso de monolinoleato de glicerila, cerca de 20% a cerca de 35% de um óleo, e cerca de 2% a cerca de 10% de um álcool. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 23% a cerca de 27% em peso de um ibuprofeno, cerca de 13% a cerca de 17% em peso de éter monoetílico de dietileno glicol, cerca de 25% a cerca de 30% em peso de monolinoleato de glicerila, cerca de 25% a cerca de 30% de um óleo, e cerca de 4% a cerca de 8% de um álcool. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 24% a cerca de 26% em peso de um ibuprofeno, cerca de 14% a cerca de 16% em peso de éter monoetílico de dietileno glicol, cerca de 26% a cerca de 28% em peso de monolinoleato de glicerila, cerca de 26% a cerca de 28% de um óleo, e cerca de 5% a cerca de 7% de um álcool. Em outros aspectos desta modalidade, um ibuprofeno pode ser um ácido livre de um sal de ibuprofeno. Em outros aspectos desta modalidade, um óleo é óleo de colza ou óleo de theobroma.

[00135] Em uma modalidade, uma formulação líquida compreende um composto terapêutico, um éster de um álcool e um óleo. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 1% a cerca de 10% em peso de composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 10% em peso de um éster de um álcool, e cerca de 80% a cerca de 98% de um óleo. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 2% a cerca de 8% em peso de composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 7% em peso de um éster de um álcool, e cerca de 85% a cerca de 97% de um óleo.

Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 3% a cerca de 7% em peso de composto terapêutico, cerca de 2% a cerca de 6% em peso de um éster de um álcool, e cerca de 87% a cerca de 95% de um óleo. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 4% a cerca de 6% em peso de composto terapêutico, cerca de 3% a cerca de 5% em peso de um éster de um álcool, e cerca de 90% a cerca de 92% de um óleo. Em outros aspectos desta modalidade, um óleo é óleo de colza ou óleo de theobroma.

[00136] Em uma outra modalidade, uma formulação líquida compreende um composto terapêutico, um acetato de etila e um óleo. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 1% a cerca de 10% em peso de composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 10% em peso de um acetato de etila, e cerca de 80% a cerca de 98% de um óleo. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 2% a cerca de 8% em peso de composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 7% em peso de um acetato de etila, e cerca de 85% a cerca de 97% de um óleo. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 3% a cerca de 7% em peso de composto terapêutico, cerca de 2% a cerca de 6% em peso de um acetato de etila, e cerca de 87% a cerca de 95% de um óleo. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 4% a cerca de 6% em peso de composto terapêutico, cerca de 3% a cerca de 5% em peso de um acetato de etila, e cerca de 90% a cerca de 92% de um óleo. Em outros aspectos desta modalidade, um óleo é óleo de colza ou óleo de theobroma.

[00137] Em uma outra modalidade, uma formulação líquida compreende um ibuprofeno, um acetato de etila e um óleo. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 1% a cerca de 10% em peso de um ibuprofeno, cerca de 1% a cerca de 10% em peso de um acetato de etila, e cerca de 80% a cerca de 98% de um óleo. Em um outro

aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 2% a cerca de 8% em peso de um ibuprofeno, cerca de 1% a cerca de 7% em peso de um acetato de etila, e cerca de 85% a cerca de 97% de um óleo. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 3% a cerca de 7% em peso de um ibuprofeno, cerca de 2% a cerca de 6% em peso de um acetato de etila, e cerca de 87% a cerca de 95% de um óleo. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação líquida compreende cerca de 4% a cerca de 6% em peso de um ibuprofeno, cerca de 3% a cerca de 5% em peso de um acetato de etila, e cerca de 90% a cerca de 92% de um óleo. Em outros aspectos desta modalidade, um ibuprofeno pode ser um ácido livre de um sal de ibuprofeno. Em outros aspectos desta modalidade, um óleo é óleo de colza ou óleo de theobroma.

[00138] Em uma modalidade, uma formulação sólida ou semissólida descrita aqui é formulada sem um solvente hidrofílico tipo água. Tais formulações resultam na formação de cocristais dos lipídios e composto terapêutico. Determinadas de outra maneira, tais formulações não formam emulsões lipossomais e/ou partículas micelulares, que exigem solvente hidrofílico.

[00139] Em uma modalidade, uma formulação sólida compreende um composto terapêutico, uma gordura dura, uma gordura parcialmente hidrogenada, e um polietileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 1% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 8% a cerca de 70% em peso de gordura dura, cerca de 2% a cerca de 65% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, e cerca de 1% a cerca de 15% de polietileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 10% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de gordura dura, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, e cerca de 5% a cerca de 15% de polietileno glicol.

Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 30% a cerca de 50% em peso de gordura dura, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, e cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 35% a cerca de 50% em peso de gordura dura, cerca de 15% a cerca de 25% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, e cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol. Em um aspecto adicional desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 23% a cerca de 27% em peso de composto terapêutico, cerca de 41% a cerca de 47% em peso de gordura dura, cerca de 18% a cerca de 22% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, e cerca de 9% a cerca de 11% de polietileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00140] Em uma outra modalidade, uma formulação sólida compreende um composto terapêutico, uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, um monolinoleato de glicerila, e um polietileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 1% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 8% a cerca de 70% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 2% a cerca de 65% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 1% a cerca de 15% de polietileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 10% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 5% a cerca de 15%

de polietileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 30% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 35% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 15% a cerca de 25% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol. Em um aspecto adicional desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 23% a cerca de 27% em peso de composto terapêutico, cerca de 41% a cerca de 47% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 18% a cerca de 22% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 9% a cerca de 11% de polietileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00141] Em uma outra modalidade, uma formulação sólida compreende um ibuprofeno, uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, um monolinoleato de glicerila, e um polietileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 1% a cerca de 30% em peso de um ibuprofeno, cerca de 8% a cerca de 70% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 2% a cerca de 65% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 1% a cerca de 15% de polietileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um ibuprofeno, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos

e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 5% a cerca de 15% de polietileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de um ibuprofeno, cerca de 30% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de um ibuprofeno, cerca de 35% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 15% a cerca de 25% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol. Em um aspecto adicional desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 23% a cerca de 27% em peso de um ibuprofeno, cerca de 41% a cerca de 47% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 18% a cerca de 22% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 9% a cerca de 11% de polietileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00142] Em uma outra modalidade, uma formulação sólida compreende um composto terapêutico, uma gordura dura, uma gordura parcialmente hidrogenada, um polietileno glicol e um propileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 1% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 8% a cerca de 70% em peso de gordura dura, cerca de 2% a cerca de 65% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 1% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 1% a cerca de 15% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 10% a cerca

de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de gordura dura, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 5% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 5% a cerca de 15% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 30% a cerca de 50% em peso de gordura dura, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol e cerca de 7% a cerca de 13% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 35% a cerca de 50% em peso de gordura dura, cerca de 15% a cerca de 25% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol e cerca de 7% a cerca de 13% de propileno glicol. Em um aspecto adicional desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 23% a cerca de 27% em peso de composto terapêutico, cerca de 41% a cerca de 47% em peso de gordura dura, cerca de 18% a cerca de 22% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 9% a cerca de 11% de polietileno glicol e cerca de 9% a cerca de 11% de propileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00143] Em uma outra modalidade, uma formulação sólida compreende um composto terapêutico, uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, um monolinoleato de glicerila, um polietileno glicol e um propileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 1% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 8% a cerca de 70% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 2% a cerca de 65% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 1% a cerca

de 15% de polietileno glicol e cerca de 1% a cerca de 15% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 10% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 5% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 5% a cerca de 15% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 30% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol e cerca de 7% a cerca de 13% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de composto terapêutico, cerca de 35% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 15% a cerca de 25% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol e cerca de 7% a cerca de 13% de propileno glicol. Em um aspecto adicional desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 23% a cerca de 27% em peso de composto terapêutico, cerca de 41% a cerca de 47% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 18% a cerca de 22% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 9% a cerca de 11% de polietileno glicol e cerca de 9% a cerca de 11% de propileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00144] Em uma outra modalidade, uma formulação sólida compreende um ibuprofeno, uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e

ésteres do ácido graxo de PEG, um monolinoleato de glicerila, um polietileno glicol e um propileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 1% a cerca de 30% em peso de um ibuprofeno, cerca de 8% a cerca de 70% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 2% a cerca de 65% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 1% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 1% a cerca de 15% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um ibuprofeno, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 5% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 5% a cerca de 15% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de um ibuprofeno, cerca de 30% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol e cerca de 7% a cerca de 13% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 20% a cerca de 30% em peso de um ibuprofeno, cerca de 35% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 15% a cerca de 25% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 7% a cerca de 13% de polietileno glicol e cerca de 7% a cerca de 13% de propileno glicol. Em um aspecto adicional desta modalidade, uma formulação sólida compreende cerca de 23% a cerca de 27% em peso de um ibuprofeno, cerca de 41% a cerca de 47% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 18% a cerca de 22% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 9% a cerca de 11% de polietileno glicol e cerca de 9% a

cerca de 11% de propileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00145] Em uma outra modalidade, uma formulação semissólida compreende um composto terapêutico, uma gordura dura, uma gordura parcialmente hidrogenada, um polietileno glicol e um propileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 15% a cerca de 55% em peso de composto terapêutico, cerca de 7% a cerca de 20% em peso de gordura dura, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 7% a cerca de 20% de polietileno glicol e cerca de 1% a cerca de 8% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 50% em peso de composto terapêutico, cerca de 8% a cerca de 18% em peso de gordura dura, cerca de 25% a cerca de 45% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 8% a cerca de 18% de polietileno glicol e cerca de 2% a cerca de 6% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 50% em peso de composto terapêutico, cerca de 10% a cerca de 16% em peso de gordura dura, cerca de 25% a cerca de 45% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 10% a cerca de 16% de polietileno glicol e cerca de 2% a cerca de 6% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 50% em peso de composto terapêutico, cerca de 11% a cerca de 15% em peso de gordura dura, cerca de 30% a cerca de 40% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 11% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 3% a cerca de 5% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 25% a cerca de 44% em peso de composto terapêutico, cerca de 12% a cerca de 14% em peso de gordura dura, cerca de 32% a cerca de 39% em peso de gordura

parcialmente hidrogenada, cerca de 12% a cerca de 14% de polietileno glicol e cerca de 4% de propileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00146] Em uma outra modalidade, uma formulação semissólida compreende um composto terapêutico, uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, um monolinoleato de glicerila, um polietileno glicol e um propileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 15% a cerca de 55% em peso de composto terapêutico, cerca de 7% a cerca de 20% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 7% a cerca de 20% de polietileno glicol e cerca de 1% a cerca de 8% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 50% em peso de composto terapêutico, cerca de 8% a cerca de 18% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 25% a cerca de 45% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 8% a cerca de 18% de polietileno glicol e cerca de 2% a cerca de 6% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 50% em peso de composto terapêutico, cerca de 10% a cerca de 16% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 25% a cerca de 45% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 10% a cerca de 16% de polietileno glicol e cerca de 2% a cerca de 6% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 50% em peso de composto terapêutico, cerca de 11% a cerca de 15% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 30% a cerca de 40% em peso de um monolinoleato de

glicerila, e cerca de 11% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 3% a cerca de 5% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 25% a cerca de 44% em peso de composto terapêutico, cerca de 12% a cerca de 14% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 32% a cerca de 39% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 12% a cerca de 14% de polietileno glicol e cerca de 4% de propileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00147] Em uma outra modalidade, uma formulação semissólida compreende um ibuprofeno, uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, um monolinoleato de glicerila, um polietileno glicol e um propileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 15% a cerca de 55% em peso de um ibuprofeno, cerca de 7% a cerca de 20% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 7% a cerca de 20% de polietileno glicol e cerca de 1% a cerca de 8% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 50% em peso de um ibuprofeno, cerca de 8% a cerca de 18% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 25% a cerca de 45% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 8% a cerca de 18% de polietileno glicol e cerca de 2% a cerca de 6% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 50% em peso de um ibuprofeno, cerca de 10% a cerca de 16% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 25% a cerca de 45% em peso de um monolinoleato de glicerila,

cerca de 10% a cerca de 16% de polietileno glicol e cerca de 2% a cerca de 6% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 50% em peso de um ibuprofeno, cerca de 11% a cerca de 15% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 30% a cerca de 40% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 11% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 3% a cerca de 5% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 25% a cerca de 44% em peso de um ibuprofeno, cerca de 12% a cerca de 14% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 32% a cerca de 39% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 12% a cerca de 14% de polietileno glicol e cerca de 4% de propileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00148] Em uma outra modalidade, uma formulação semissólida compreende um composto terapêutico, uma gordura dura, uma gordura parcialmente hidrogenada, um polietileno glicol e um propileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 10% a cerca de 35% em peso de um ácido livre de um composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 30% em peso de um sal de um composto terapêutico, cerca de 7% a cerca de 20% em peso de gordura dura, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 7% a cerca de 20% de polietileno glicol e cerca de 1% a cerca de 8% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 15% a cerca de 30% em peso de um ácido livre de um composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 25% em peso de um sal de um composto terapêutico, cerca de 10% a cerca de 16% em peso de

gordura dura, cerca de 25% a cerca de 45% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 10% a cerca de 16% de polietileno glicol e cerca de 2% a cerca de 6% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 15% a cerca de 30% em peso de um ácido livre de um composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 25% em peso de um sal de um composto terapêutico, cerca de 11% a cerca de 15% em peso de gordura dura, cerca de 30% a cerca de 40% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 11% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 3% a cerca de 5% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 24% em peso de um ácido livre de um composto terapêutico, cerca de 5% a cerca de 20% em peso de um sal de um composto terapêutico, cerca de 12% a cerca de 14% em peso de gordura dura, cerca de 32% a cerca de 39% em peso de gordura parcialmente hidrogenada, cerca de 12% a cerca de 14% de polietileno glicol e cerca de 4% de propileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00149] Em uma outra modalidade, uma formulação semissólida compreende um composto terapêutico, uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, um monolinoleato de glicerila, um polietileno glicol e um propileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 10% a cerca de 35% em peso de um ácido livre de um composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 30% em peso de um sal de um composto terapêutico, cerca de 7% a cerca de 20% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 7% a cerca de 20% de polietileno glicol e cerca de 1% a cerca de 8% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma

formulação semissólida compreende cerca de 15% a cerca de 30% em peso de um ácido livre de um composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 25% em peso de um sal de um composto terapêutico, cerca de 10% a cerca de 16% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 25% a cerca de 45% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 10% a cerca de 16% de polietileno glicol e cerca de 2% a cerca de 6% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 15% a cerca de 30% em peso de um ácido livre de um composto terapêutico, cerca de 1% a cerca de 25% em peso de um sal de um composto terapêutico, cerca de 11% a cerca de 15% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 30% a cerca de 40% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 11% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 3% a cerca de 5% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 24% em peso de um ácido livre de um composto terapêutico, cerca de 5% a cerca de 20% em peso de um sal de um composto terapêutico, cerca de 12% a cerca de 14% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 32% a cerca de 39% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 12% a cerca de 14% de polietileno glicol e cerca de 4% de propileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00150] Em uma outra modalidade, uma formulação semissólida compreende um ibuprofeno, uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, um monolinoleato de glicerila, um polietileno glicol e um propileno glicol. Em um aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 10% a cerca de 35% em peso de um ácido livre de um ibuprofeno, cerca de 1% a cerca de 30% em peso de um

sal de um ibuprofeno, cerca de 7% a cerca de 20% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 20% a cerca de 50% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 7% a cerca de 20% de polietileno glicol e cerca de 1% a cerca de 8% de propileno glicol. Em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 15% a cerca de 30% em peso de um ácido livre de um ibuprofeno, cerca de 1% a cerca de 25% em peso de um sal de um ibuprofeno, cerca de 10% a cerca de 16% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 25% a cerca de 45% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 10% a cerca de 16% de polietileno glicol e cerca de 2% a cerca de 6% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 15% a cerca de 30% em peso de um ácido livre de um ibuprofeno, cerca de 1% a cerca de 25% em peso de um sal de um ibuprofeno, cerca de 11% a cerca de 15% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 30% a cerca de 40% em peso de um monolinoleato de glicerila, e cerca de 11% a cerca de 15% de polietileno glicol e cerca de 3% a cerca de 5% de propileno glicol. Ainda em um outro aspecto desta modalidade, uma formulação semissólida compreende cerca de 20% a cerca de 24% em peso de um ácido livre de um ibuprofeno, cerca de 5% a cerca de 20% em peso de um sal de um ibuprofeno, cerca de 12% a cerca de 14% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG, cerca de 32% a cerca de 39% em peso de um monolinoleato de glicerila, cerca de 12% a cerca de 14% de polietileno glicol e cerca de 4% de propileno glicol. Em outros aspectos desta modalidade, um polietileno glicol é, por exemplo, um PEG 100, um PEG 200, um PEG 300, um PEG 400, um PEG 500, um PEG 600 ou um PEG 700.

[00151] Uma formulação sólida ou semissólida descrita aqui tira vantagem das diferentes temperaturas de fusão dos vários adjuvantes tipo

ácidos graxos. Formação de uma forma de dosagem sólida ou semissólida pode ser modificando as respectivas concentrações dos ácidos graxos compreendendo uma composição farmacêutica descrita aqui. Por exemplo, ácido linolênico tem uma temperatura de fusão (T_m) de cerca de -11°C, ácido linoleico tem uma T_m de cerca de -5°C, ácido oleico tem uma T_m de cerca de 16°C, ácido palmítico tem uma T_m de cerca de 61-62°C, e ácido esteárico tem uma T_m de cerca de 67-72°C. Aumentando a(s) proporção(s) de ácido palmítico, esteárico ou oleico aumentaria a temperatura de fusão geral de uma composição, enquanto, ao contrário, aumentando a(s) proporção(s) de ácido linoleico e linolênico diminuiria a temperatura de fusão de uma composição. Assim, controlando os tipos e quantidades dos componentes adjuvantes adicionados, uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser produzida que é substancialmente sólida ou semissólida à temperatura ambiente, mas dissolve, quando é ingerida, e atinge a temperatura do corpo. A composição fundida resultante forma facilmente micelas que são absorvidas pelo intestino, montadas nos quilomícrons, e finalmente absorvidas por macrófagos. A forma de dosagem sólida pode ser um pó, grânulo, comprimido, cápsula ou supositório.

[00152] Em uma modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui é sólida à temperatura ambiente. Em aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser formulada para ser um sólido a uma temperatura, por exemplo, de cerca de 35°C ou menor, cerca de 33°C ou menor, cerca de 31°C ou menor, cerca de 29°C ou menor, cerca de 27°C ou menor, cerca de 25°C ou menor, cerca de 23°C ou menor, cerca de 21°C ou menor, cerca de 19°C ou menor, cerca de 17°C ou menor, cerca de 15°C ou menor, cerca de 12°C ou menor, cerca de 10°C ou menor, cerca de 8°C ou menor, cerca de 6°C ou menor, cerca de 4°C ou menor, ou cerca de 0°C ou menor.

[00153] Em outros aspectos desta modalidade, uma composição

farmacêutica descrita tem uma temperatura de fusão, por exemplo, de 5°C ou maior, 10°C ou maior, 15°C ou maior, 22°C ou maior, 23°C ou maior, 24°C ou maior, 25°C ou maior, 26°C ou maior, 27°C ou maior, 28°C ou maior, 29°C ou maior, 30°C ou maior, 31°C ou maior, 32°C ou maior, 33°C ou maior, 34°C ou maior, ou 35°C ou maior. Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita tem uma temperatura de fusão na faixa, por exemplo, de cerca de 5°C a cerca de 24°C, cerca de 10°C a cerca de 24°C. Cerca de 22°C a cerca de 24°C, cerca de 23°C a cerca de 25°C, cerca de 24°C a cerca de 26°C, cerca de 25°C a cerca de 27°C, cerca de 26°C a cerca de 28°C, cerca de 27°C a cerca de 29°C, cerca de 28°C a cerca de 30°C, cerca de 29°C a cerca de 31°C, cerca de 30°C a cerca de 32°C, cerca de 31°C a cerca de 33°C, cerca de 32°C a cerca de 34°C, ou cerca de 33°C a cerca de 35°C. Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita tem uma temperatura de fusão na faixa, por exemplo, de cerca de 22°C a cerca de 26°C, cerca de 24°C a cerca de 28°C, cerca de 26°C a cerca de 30°C, cerca de 28°C a cerca de 32°C, ou cerca de 30°C a cerca de 34°C.

[00154] Aspectos da presente especificação descrevem, em parte, um método de tratar um indivíduo com uma inflamação crônica. Em uma modalidade, o método compreende a etapa de administrar em um indivíduo necessitado deste uma composição farmacêutica descrita aqui, em que a administração reduz um sintoma associado com a inflamação crônica, por meio disto tratando o indivíduo.

[00155] Aspectos da presente especificação descrevem, em parte, tratamento de um indivíduo que sofre de uma inflamação crônica. Na forma aqui usada, o termo “tratar” refere-se a reduzir ou eliminar em um indivíduo um sintoma clínico de uma inflamação crônica; ou atrasar ou prevenir em um indivíduo o início de ação de um sintoma clínico de uma inflamação crônica. Por exemplo, o termo “tratar” pode significar reduzir um sintoma de uma

condição caracterizada por uma inflamação crônica, por exemplo, em pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90% pelo menos 95%, ou pelo menos 100%. Os sintomas reais associados com inflamação crônica são bem conhecidos e podem ser determinados pelos versados na técnica levando em conta fatores, incluindo, sem limitações, o local da inflamação crônica, a causa da inflamação crônica, a gravidade da inflamação crônica, e/ou o tecido ou órgão afetado pela inflamação crônica. Versados na técnica conhecerão os sintomas ou indicadores apropriados associados com um tipo específico de inflamação crônica e saberão como determinar se um indivíduo é um candidato ao tratamento descrito aqui.

[00156] Sintomas de inflamação incluem, sem limitações, edema, hiperemia, eritema, contusão, fraqueza, rigidez, intumescimento, febre, calafrios, nariz entupido, cabeça abafada, problemas respiratórios, retenção de fluido, coágulos sanguíneos, perda de apetite, batimento cardíaco aumentado, formação de granulomas, fluido fibroso, pus, não viscoso ceroso, ou úlcera e dor. Os sintomas reais associados com uma inflamação crônica são bem conhecidos e podem ser determinados pelos versados na técnica levando em conta fatores, incluindo, sem limitações, o local da inflamação, a causa da inflamação, a gravidade da inflamação, o tecido ou órgão afetado, e a desordem associada.

[00157] Padrões específicos de inflamação crônica são vistos durante situações particulares que surgem no corpo, tais como quando a inflamação ocorre em uma superfície epitelial, ou bactérias piogênicas estão envolvidas. Por exemplo, inflamação granulomatosa é uma inflamação que resulta da formação de granulomas que surgem de um número diverso, mas limitado de doenças, incluem, sem limitações, tuberculose, leprose, sarcoidose e sífilis.

Inflamação purulenta é uma inflamação que resulta em grande quantidade de pus, que consiste em neutrófilos, células mortas e fluido. Infecção por bactérias piogênicas tal como estafilococo é característica deste tipo de inflamação. Inflamação cerosa é uma inflamação que resulta de efusão copiosa de fluido ceroso não viscoso, comumente produzida por células mesoteliais de membranas cerosas, mas pode ser derivada de plasma sanguíneo. Bolhas na pele exemplificam este padrão de inflamação. Inflamação ulcerativa é uma inflamação que resulta da perda necrótica de tecido da superfície epitelial, expondo as camadas inferiores e formando uma úlcera.

[00158] Um sintoma de inflamação crônica pode ser associado com um grande grupo de desordens não relacionadas que formam a base de uma variedade de doenças e desordens. O sistema imune está frequentemente envolvido com desordens inflamatórias crônicas, demonstradas tanto em reações alérgicas quanto em algumas miopatias, com muitas desordens do sistema imune que resultam em inflamação anormal. Doenças não imunes com origens etiológicas em processos inflamatórios crônicos incluem câncer, aterosclerose, e doença coronária isquêmica. Exemplos não limitantes de desordens que apresentam inflamação crônica como um sintoma incluem, sem limitações, acne, refluxo ácido/azia, degeneração macular relacionada com idade (AMD), alergia, rinite alérgica, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, anemia, apendicite, arterite, artrite, asma. Aterosclerose, desordens autoimune, balanite, blefarite, bronquiolite, bronquite, uma penfigoide bolosa, queimadura, bursite, câncer, parada cardíaca, cardite, doença celíaca, celulite, cervicite, colangite, colecistite, corioamnionite, doença pulmonar crônica obstrutiva (COPD), cirrose, colite, falência cardíaca congestiva, conjuntivite, cistite induzida por ciclofosfamida, fibrose cística, cistite, resfriado comum, dacrioadenite, demência, dermatite, dermatomiosite, diabetes, neuropatia diabética, retinopatia diabética, nefropatia diabética,

úlcera diabética, doença do sistema digestivo, eczema, enfisema, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fasciíte, fibromialgia, fibrose, fibrosite, gastrite, gastroenterite, gengivite, glomerulonefrite, glossite, doença coronária, disfunção da válvula cardíaca, hepatite, hidradenite supurativa, doença de Huntington, pancreatite hiperlipidêmica, hipertensão, ileíte, infecção, doença inflamatória intestinal, cardiomegalia inflamatória, neuropatia inflamatória, resistência à insulina, cistite intersticial, nefrite intersticial, irite, isquemia, doença coronária isquêmica, ceratite, ceratoconjuntivite, laringite, nefrite lúpica, mastite, mastoidite, meningite, síndrome metabólica (síndrome X), uma enxaqueca, esclerose múltipla, mielite, miocardite, miosite, nefrite, esteato-hepatite não alcoólica, obesidade, omfalite, ooforite, orquite, osteocondrite, osteopenia, osteomielite, osteoporose, osteite, otite, pancreatite, doença de Parkinson, parotite, doença inflamatória pélvica, pênfigo vulgar, pericardite, peritonite, faringite, flebite, pleurite, pneumonite, nefrite policística, proctite, prostatite, psoríase, pulpite, pielonefrite, pileflebite, falência renal, lesão de reperfusão, retinite, febre reumática, rinite, salpingite, sarcoidose, sialadenite, sinusite, cólon espático, estenose, estomatite, acidente vascular cerebral, complicação cirúrgica, sinovite, tendonite, tendinose, tenossinovite, tromboflebite, tonsilite, trauma, lesão cerebral traumática, rejeição a transplante, trigonite, tuberculose, tumor, uretrite, ursite, uveíte, vaginite, vasculite, e vulvite. Vide também, Eric R. First, *Application of Botulinum Toxin to the Management of Neurogenic Inflmmatory Disorders*, patente 6.063.768 U.S., por meio da qual estão incorporados pela referência na sua íntegra.

[00159] Em uma modalidade, uma inflamação crônica compreende uma inflamação do tecido. Inflamação do tecido é uma inflamação crônica que é confinada em um tecido ou órgão particular. Em aspecto desta modalidade, uma inflamação do tecido compreende, por exemplo, uma inflamação da pele, uma inflamação muscular, uma inflamação do tendão,

uma inflamação do ligamento, uma inflamação óssea, uma inflamação da cartilagem, uma inflamação pulmonar, uma inflamação cardíaca, uma inflamação do fígado, uma inflamação pancreática, uma inflamação renal, uma inflamação da bexiga, uma inflamação estomacal, uma inflamação intestinal, uma inflamação do neurônio, e uma inflamação cerebral.

[00160] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma inflamação sistêmica. Embora os processos envolvidos sejam idênticos à inflamação do tecido, inflamação sistêmica não é confinada em um tecido particular, mas de fato aflige o corpo, que envolve o endotélio e outros sistemas do órgão. Quando é devido a infecção, a expressão sepsia é aplicada, com o termo bacteremia sendo aplicado especificamente para sepsia bacteriana e viremia especificamente para sepsia viral. Vasodilatação e disfunção do órgão são problemas sérios associados com infecção espalhada que pode levar a choque séptico e morte.

[00161] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma artrite. Artrite inclui um grupo de condições que envolve dano para as juntas do corpo devido à inflamação do sinóvio incluindo, sem limitações osteoartrite, artrite reumática, artrite idiopática juvenil, espondiloartropatias tipo espondilite anquliosante, artrite reativa (síndrome de Reiter), artrite psoríaca, artrite enteropática associada com doença inflamatória intestinal, doença de Whipple e doença de Behcet, artrite séptica, gota (também conhecida como artrite gotosa, sinovite cristalina, artrite metabólica), pseudogota (doença de deposição de pirofosfato de cálcio), e doença de Still. Artrite pode afetar uma única junta (monoartrite), duas a quatro juntas (oligoartrite) ou cinco ou mais juntas (poliartrite) e pode ser tanto uma doença autoimune quanto uma doença não autoimune.

[00162] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma desordem autoimune. Doenças autoimunes podem ser amplamente divididas em desordens sistêmicas e autoimunes específicas de

órgão, dependendo das principais características clinico-patológicas de cada doença. Doenças autoimunes sistêmicas incluem, sem limitações, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), síndrome de Sjögren, esclerodermia, artrite reumática e polimiosite. Doenças autoimunes locais podem ser endocrinológicas (diabetes melittus Tipo 1, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison etc.), dermatológicas (pênfigo vulgar), hematológicas (anemia hemolítica autoimune), neurais (esclerose múltipla) ou podem envolver virtualmente qualquer massa circunscrita de tecido do corpo. Tipos de desordens autoimunes incluem, sem limitações, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), doença de Addison, uma alergia ou sensibilidade, esclerose lateral amiotrófica, síndrome do anticorpo antifosfolipídio (APS), artrite, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, doença autoimune do ouvido interno, pancreatite autoimune, penfigoide bolosa, doença celíaca, doença de chagas, doença pulmonar crônica obstrutiva (COPD), diabetes melittus tipo 1 (IDDM), endometriose, fibromialgia, síndrome de Goodpasture, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), tireoidite de Hashimoto, hidradenite supurativa, púrpura trombocitopênica idiopática, doença inflamatória intestinal, cistite intersticial, lúpus (incluindo lúpus eritematoso discoide, lúpus eritematoso induzido por droga. Nefrite lúpica, lúpus neonatal, lúpus eritematoso cutâneo subagudo e lúpus eritematoso sistêmico), morfeia, esclerose múltipla (MS), miastenia grave, miopatias, narcolepsia, neuromiotonia, pênfigo vulgar, anemia perniciosa, cirrose biliar primária, encefalomielite disseminada recorrente (encefalomielite disseminada multifásica), febre reumática, esquizofrenia, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tenosinovite, vasculite, e vitiligo. Vide Pamela D. Van Schaack & Kenneth L. Tong, *Treatment of Autoimmune Disorder with a Neurotoxine,* relatório descritivo de patente U.S. 2006/138059, por meio do qual estão incorporados pela referência na sua íntegra.

[00163] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica

compreende uma miopatia. Miopatias são causadas quando o sistema imune ataca inapropriadamente componentes do músculo, levando a inflamação no músculo. Uma miopatia inclui uma miopatia inflamatória e uma miopatia autoimune. Miopatias incluem, sem limitações, dermatomiosite, miosite de corpo de inclusão e polimiosite.

[00164] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma vasculite. Vasculite é um grupo variado de desordens que caracteriza inflamação de uma parede do vaso incluindo vasos linfáticos e vasos sanguíneos tipo veias (flebite), artérias (arterite) e capilares devido a migração de leucócito e dano resultante. A inflamação pode afetar vaso sanguíneo de qualquer tamanho, em qualquer lugar no corpo. Ela pode afetar tanto as artérias e/quanto as veias. A inflamação pode ser focal, significando que ela afeta um único local dentro de um vaso; ou ela pode ser espalhada, com áreas de inflamação dispersas por todo um órgão ou tecido particular, ou ainda afetando mais de um sistema de órgão no corpo. Vasculite incluem, sem limitações, doença de Buerger (tromboangiite obliterante), vasculite cerebral (vasculite do sistema nervoso central), arterite de Churg-Strauss, crioglobulinemia, vasculite crioglobulinêmica essencial, arterite da célula gigante (temporal), vasculite de Golfer, púrpura de Henoch-Schonlein, vasculite de hipersensibilidade (vasculite alérgica), doença de Kawasaki, poliarterite microscópica/poliangiite, poliarterite nodosa, polimialgia reumática (PMR), vasculite reumatoide, arterite de Takayasu, granulomatose de Wegener, e vasculite secundária às desordens do tecido conectivo tipo lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumática (RA), policondrite recorrente, doença de Behçet, ou outras desordens do tecido conectivo, vasculite secundária à infecção viral.

[00165] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma desordem da pele. Desordens da pele incluem, sem limitações, uma acne, incluindo acne vulgar, uma penfigoide bulosa, uma

dermatite, incluindo dermatite atópica e crônica dermatite actínica, um eczema tipo eczema atópico, eczema de contato, eczema xerótico, dermatite seborreica, disidrose, eczema discoide, eczema venoso, dermatite herpetiforme, neurodermatite, e autoeczematização, e dermatite de estase, hidradenite supurativa, líquen plano, psoríase incluindo psoríase em placas, psoríase da unha, psoríase gutata, psoríase do couro cabeludo, psoríase inversa, psoríase pustular, psoríase eritroderme, e artrite psoríaca, rosácea e esclerodermia incluindo morfeia.

[00166] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma desordem gastrintestinal. Uma desordem gastrintestinal inclui, sem limitações, doença do intestino irritável, uma doença inflamatória intestinal incluindo doença de Crohn e uma colite ulcerativa tipo proctite ulcerativa, colite do lado esquerdo, pancolite e colite fulminante.

[00167] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma doença cardiovascular. Quando colesterol LDL fica embutido nas paredes arteriais, ele pode invocar uma resposta imune. Inflamação crônica eventualmente pode danificar as artérias, que pode fazer com elas queimem. Doença cardiovascular é qualquer das inúmeras doenças específicas que afetam o coração por si mesmo e/ou o sistema do vaso sanguíneo, especialmente as veias e artérias que chegam e saem do coração. Existem mais de 60 tipos de desordens cardiovasculares incluindo, sem limitações, uma hipertensão, endocardite, miocardite, disfunção da válvula cardíaca, falência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, condições cardíacas diabéticas, inflamação do vaso sanguíneo tipo arterite, flebite, vasculite; doença oclusiva arterial tipo arterioesclerose e estenose, cardiomegalia inflamatória, uma doença arterial periférica; um aneurisma; um embolismo; uma disseção; um pseudoaneurisma; uma má formação vascular; um nevo vascular; uma trombose; uma tromboflebite; umas veias varicosas; um acidente vascular cerebral. Sintomas de uma desordem cardiovascular que

afetam o coração incluem, sem limitações, dor no peito ou desconforto no peito (angina), dor em um ou em ambos os braços, no ombro esquerdo, pescoço, queixo, ou dor em um ou em ambos os braços, no ombro esquerdo, pescoço, queixo, ou costas, falta de ar, vertigem, batimentos cardíacos mais rápidos, náusea, batimentos cardíacos anormais, sensação de fadiga. Sintomas de uma desordem cardiovascular que afetam o cérebro incluem, sem limitações, dormência súbita ou fraqueza da face, braço, ou perna, especialmente de um lado do corpo, confusão súbita ou problema da fala ou compreensão da fala, visão com problema súbito em um ou em ambos os olhos, vertigem súbita, dificuldade de andar, ou perda de equilíbrio ou coordenação, dor de cabeça severa súbita sem nenhuma causa conhecida. Sintomas de uma desordem cardiovascular que afetam as pernas, pélvis e/ou braço incluem, sem limitações, claudicação, que é uma aflição, dor, ou cãibra nos músculos, e sensação de frio ou dormência nos pés ou dedos do pé, especialmente a noite.

[00168] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende um câncer. Inflamação orquestra o microambiente em torno dos tumores, contribuindo para proliferação, sobrevivência e migração. Por exemplo, inflamação fibrinosa resulta de um grande aumento em permeabilidade vascular que permite que fibrina passe através dos vasos sanguíneos. Se um estímulo pró-coagulativo apropriado estiver presente, tais como células cancerígenas, um exsudato fibrinoso é depositado. Isto é comumente visto em cavidades cerosas, onde a conversão de exsudato fibrinoso em uma cicatriz pode ocorrer entre membranas cerosas, limitando sua função. Em um outro exemplo, um câncer é um câncer inflamatório tipo um câncer inflamatório acionado por NF-κB.

[00169] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma inflamação induzida farmacologicamente. Certos drogas ou compostos químicos exogênicos são conhecidos por afetar a inflamação. Por

exemplo, deficiência de vitamina A causa um aumento em uma resposta inflamatória. Certos drogas ilícitos tais como cocaína e êxtase podem exercer alguns de seus efeitos detrimentais ativando fatores de transcrição intimamente envolvidos com inflamação (por exemplo, NF-κB).

[00170] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma infecção. Um organismo infeccioso pode escapar dos limites do tecido imediato por meio do sistema circulatório ou sistema linfático, onde ele pode espalhar para outras partes do corpo. Se um organismo não for contido pelas ações de inflamação aguda ele pode ter acesso ao sistema linfático por meio de vasos da linfa próximos. Uma infecção dos vasos da linfa é conhecida como linfangite, e infecção de um linfonodo é conhecida como linfadenite. Um patógeno pode ter acesso à corrente sanguínea através de drenagem linfática no sistema circulatório. Infecções incluem, sem limitações, cistite bacteriana, encefalite bacteriana, influenza pandêmica, encefalite viral, e hepatite viral (A, B e C).

[00171] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma lesão do tecido ou órgão. Lesões do tecido ou órgão incluem, sem limitações, uma queimadura, uma laceração, uma ferida, uma perfuração, ou um trauma.

[00172] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma rejeição a transplante. Rejeição a transplante ocorre quando um órgão ou tecido transplantado não é aceito pelo corpo do recipiente do transplante em virtude do sistema imune do recipiente atacar o órgão ou tecido transplantado. Uma resposta imune adaptativa, rejeição a transplante é mediada tanto através de mecanismos mediados por célula T quanto imune humoral (anticorpos). Uma rejeição a transplante pode ser classificada como uma rejeição hiperaguda, uma rejeição aguda, ou uma rejeição crônica. Rejeição crônica de um órgão ou tecido transplantado é onde a rejeição é devido a uma resposta inflamatória crônica e imune pouco entendida contra o

tecido transplantado. Também incluída na expressão “rejeição a transplante” é uma doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD). GVHD é uma complicação comum de transplante ósseo alogênico da medula no qual células imunes funcionais na medula transplantada reconhecem o recipiente como “estranho” e montam um ataque imunológico. Ela pode também ocorrer em uma transfusão de sangue em certas circunstâncias. GVHD é dividida em formas agudas e crônicas. GVHD aguda e crônica parece envolver diferentes subconjuntos de célula imune, diferentes perfis de citocina, alguma coisa diferente dos alvos hospedeiros, e responder diferentemente ao tratamento.

[00173] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma doença inflamatória mediada por Th1. Em um sistema imune que funciona bem, uma resposta imune pode resultar em uma resposta a Th1 pró-inflamatória e resposta a Th2 anti-inflamatória bem equilibrada que é apropriada para abordar o desafio imune. De uma forma geral, uma vez que uma resposta a Th1 pró-inflamatória é iniciada, o corpo conta com a resposta anti-inflamatória invocada por uma resposta a Th2 para contrabalançar esta resposta a Th1. Esta resposta contra-ativa inclui a liberação de citocinas tipo Th2 tais como, por exemplo, IL-4, IL-5, e IL-13 que são associadas com a promoção de IgE e respostas eosinofílicas em atopia, e também IL-10, que tem uma resposta anti-inflamatória. Uma doença inflamatória mediada por Th1 envolve uma resposta pró-inflamatória excessiva produzida por células Th1 que leva a inflamação crônica. A doença mediada por Th1 pode ser viral, bacteriana ou quimicamente (por exemplo, ambientalmente) induzida. Por exemplo, um vírus que causa a doença mediada por Th1 pode causar uma infecção crônica ou aguda, que pode causar uma desordem respiratória ou influenza.

[00174] Em uma outra modalidade, uma inflamação crônica compreende uma inflamação neurogênica crônica. Inflamação neurogênica crônica refere-se a uma resposta inflamatória iniciada e/ou mantidas pela

liberação de moléculas inflamatórias tipo SP ou CGRP que liberaram dos terminais do nervo sensorial periférico (isto é, uma função eferente, ao contrário da sinalização eferente normal na medula espinhal nesses nervos). Inflamação neurogênica crônica inclui tanto inflamação neurogênica primária quanto inflamação secundária. Na forma aqui usada, a expressão inflamação neurogênica “primária” refere-se à inflamação do tecido (sintomas inflamatórios) que é iniciada pela liberação de substâncias ou resulta dela, a partir dos terminais do nervo sensorial primário (tais como fibras C e A-delta). Na forma aqui usada, a expressão "inflamação neurogênica secundária” refere-se à inflamação do tecido iniciado por fontes não neuronais (por exemplo, extravasamento do leito vascular ou derivado do tecido do interstício, tais como das células mast ou células imunes) de mediadores inflamatórios, tais como peptídeos ou citocinas, que estimulam terminais do nervo sensorial e causando uma liberação de mediadores inflamatórios dos nervos. O efeito líquido de ambas as formas (primária e secundária) de inflamação neurogênica crônica tem de ter um estado inflamatório que é mantido pela sensibilização das fibras do nervo sensorial periférico. A consequência fisiológica da inflamação neurogênica crônica resultante depende do tecido em questão, produzindo, tais como, por exemplo, dor cutânea (alodinia, hiperalgesia), dor na junta e/ou artrite, dor e disfunção visceral, disfunção pulmonar (asma, COPD), e disfunção da bexiga (dor, bexiga superativa).

[00175] Uma composição ou composto é administrada em um indivíduo. Um indivíduo é tipicamente um ser humano. Tipicamente, qualquer indivíduo que é um candidato a um tratamento de inflamação crônica convencional é um candidato a um tratamento de inflamação crônica descrito aqui. Avaliação pré-operatória tipicamente inclui histórico de rotina e exame físico além do consentimento informado completo descrevendo todos os riscos e benefícios relevantes do procedimento.

[00176] Uma composição farmacêutica descrita aqui pode compreender um composto terapêutico em uma quantidade terapeuticamente efetiva. Na forma aqui usada, a expressão “quantidade efetiva” é sinônimo de “quantidade terapeuticamente efetiva”, “dose efetiva”, ou “dose terapeuticamente efetiva” e quando usada em referência para tratar uma inflamação crônica refere-se a dose mínima de um composto terapêutico descrita aqui necessária para alcançar o efeito terapêutico desejado e inclui uma dose suficiente para reduzir um sintoma associado com uma inflamação crônica. A efetividade de um composto terapêutico descrito aqui em tratar uma inflamação crônica pode ser determinada observando uma melhoria em um indivíduo baseado em um ou mais sintomas clínicos, e/ou indicadores fisiológicos associados com a condição. Uma melhoria em uma inflamação crônica também pode ser indicada por uma menor necessidade de uma terapia simultânea.

[00177] A quantidade efetiva apropriada de um composto terapêutico descrito aqui a ser administrada em um indivíduo por causa de uma inflamação crônica particular pode ser determinada pelos versados na técnica levando em conta fatores, incluindo, sem limitações, o tipo de inflamação crônica, o local da inflamação crônica, a causa da inflamação crônica, a gravidade da inflamação crônica, o grau de alívio desejado, a duração de alívio desejado, o composto terapêutico particular usado, a taxa de excreção do composto terapêutico usado, a farmacodinâmica do composto terapêutico usado, a natureza dos outros compostos a ser incluídos na composição, a formulação particular, a via particular de administração, as características particulares, histórico e fatores de risco do paciente, tais como, por exemplo, idade, peso, saúde geral e similares, ou qualquer combinação dos mesmos. Adicionalmente, onde administração repetida de um composto terapêutico é usada, uma quantidade efetiva de um composto terapêutico dependerá adicionalmente dos fatores, incluindo, sem limitações, a frequência de

administração, a meia vida do composto terapêutico, ou qualquer combinação dos mesmos. Versados na técnica sabem que uma quantidade efetiva de um composto terapêutico descrito aqui pode ser extrapolada pelos estudos de administração de ensaios *in vitro* e *in vivo* usando modelos animais antes de administração em humanos.

[00178] Em aspectos desta modalidade, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto terapêutico descrito aqui reduz um sintoma associado com uma inflamação crônica, por exemplo, em pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95% ou pelo menos 100%. Em outros aspectos desta modalidade, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto terapêutico descrito aqui reduz um sintoma associado com uma inflamação crônica, por exemplo, por no máximo 10%, no máximo 15%, no máximo 20%, no máximo 25%, no máximo 30%, no máximo 35%, no máximo 40%, no máximo 45%, no máximo 50%, no máximo 55%, no máximo 60%, no máximo 65%, no máximo 70%, no máximo 75%, no máximo 80%, no máximo 85%, no máximo 90%, no máximo 95% ou no máximo 100%. Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto terapêutico descrito aqui reduz um sintoma associado com uma inflamação crônica, por exemplo, por cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 10% a cerca de 60%, cerca de 10% a cerca de 50%, cerca de 10% a cerca de 40%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 20%, cerca de 20% a cerca de 60%, cerca de 20% a cerca de 50%, cerca de 20% a cerca de 40%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 30% a

cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 60%, ou cerca de 30% a cerca de 50%.

[00179] Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto terapêutico descrito aqui geralmente é na faixa de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Em aspectos desta modalidade, uma quantidade efetiva de um composto terapêutico descrito aqui pode ser, por exemplo, pelo menos 0,001 mg/kg/dia, pelo menos 0,01 mg/kg/dia, pelo menos 0,1 mg/kg/dia, pelo menos 1,0 mg/kg/dia, pelo menos 5,0 mg/kg/dia, pelo menos 10 mg/kg/dia, pelo menos 15 mg/kg/dia, pelo menos 20 mg/kg/dia, pelo menos 25 mg/kg/dia, pelo menos 30 mg/kg/dia, pelo menos 35 mg/kg/dia, pelo menos 40 mg/kg/dia, pelo menos 45 mg/kg/dia, ou pelo menos 50 mg/kg/dia. Em outros aspectos desta modalidade, uma quantidade efetiva de um composto terapêutico descrito aqui pode ser na faixa, por exemplo, de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma quantidade efetiva de um composto terapêutico descrito aqui pode ser na faixa, por exemplo, de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,01

mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma quantidade efetiva de um composto terapêutico descrito aqui pode ser na faixa, por exemplo, de cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[00180] Em outros aspectos desta modalidade, uma quantidade efetiva de um composto terapêutico descrito aqui pode ser na faixa, por exemplo, de cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia. Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma quantidade efetiva de um composto terapêutico descrito aqui pode ser na faixa, por exemplo, de cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 15 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 20 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 25 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 35 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 40 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 45 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia, cerca de 5 mg/kg/dia a cerca de 75 mg/kg/dia, ou cerca de 5

mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

[00181] Dosagem pode ser dosagem única ou cumulativa (dosagem em série), e pode ser facilmente determinada pelos versados na técnica. Por exemplo, tratamento de uma inflamação crônica pode compreender uma administração de uma vez de uma dose efetiva de uma composição farmacêutica descrita aqui. Alternativamente, tratamento de uma inflamação crônica pode compreender múltiplas administrações de uma dose efetiva de uma composição farmacêutica realizada em uma faixa de períodos de tempo, tais como, por exemplo, uma vez por dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, de tantos em tantos dias, ou uma vez por semana. A cronometragem de administração pode variar de indivíduo para indivíduo, dependendo de tais fatores como a gravidade de um sintoma do indivíduo. Por exemplo, uma dose efetiva de uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser administrada em um indivíduo uma vez por dia por um período de tempo indefinido, ou até que o indivíduo não exija mais terapia. Versados na técnica perceberão que a condição do indivíduo pode ser monitorada por todo o curso de tratamento e que a quantidade efetiva de uma composição farmacêutica descrita aqui que é administrada pode ser ajustada dessa maneira.

[00182] Várias vias de administração podem ser adequadas para administrar um composto terapêutico descrito aqui, de acordo com um método de tratar uma inflamação crônica descrito aqui. Uma composição farmacêutica pode ser administrada em um indivíduo por qualquer de uma variedade de meios dependendo, por exemplo, do tipo da inflamação crônica a ser tratada, do local da inflamação crônica a ser tratada, do composto ou composição terapêutica específica usada, ou outro composto a ser incluído na composição, e do histórico, fatores de risco e sintomas do indivíduo. Como tal, vias tópicas, enterais ou parenterais de administração podem ser adequadas para de tratar uma inflamação crônica descrita aqui e tais vias incluem distribuição tanto local quanto sistêmica de um composto terapêutico

ou composição descrito aqui. Composições compreendendo tanto um composto terapêutico único descrito aqui, quanto dois ou mais compostos terapêuticos descritos aqui são destinadas a injeção tópica, intranasal, sublingual, inalada, infusão, instilação, uso retal e/ou vaginal podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido pela técnica para a fabricação de composições farmacêuticas.

[00183] Em uma modalidade, mediante administração em um indivíduo, uma composição farmacêutica compreendendo um composto terapêutico descrito aqui resulta em uma biodistribuição do composto terapêutico diferente de uma biodistribuição do composto terapêutico incluído na mesma composição farmacêutica, exceto sem um adjuvante descrito aqui.

[00184] Em uma outra modalidade, mediante administração em um indivíduo, um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui é distribuído em um macrófago. Acredita-se que macrófagos sejam um dos tipos de células-chave envolvidos no controle da resposta a inflamação. O alto nível resultante de um composto terapêutico com atividade anti-inflamatória presente nos macrófagos resulta em um tratamento clinicamente efetivo de inflamação crônica. Em um aspecto desta modalidade, mediante administração em um indivíduo, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui é preferencialmente distribuído em um macrófago. Em outro aspecto desta modalidade, mediante administração em um indivíduo, um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui é substancialmente distribuído em um macrófago. Ainda em outro aspecto desta modalidade, mediante administração em um indivíduo, a quantidade de um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui distribuída em um macrófago é, por exemplo, pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo

menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou pelo menos 100% da quantidade total do composto terapêutico contido na composição farmacêutica administrada. Ainda em outros aspectos desta modalidade, mediante administração em um indivíduo, a quantidade de um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui distribuída em um macrófago é em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 15% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 25% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 35% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 45% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 5% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 15% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 25% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 35% a cerca de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 45% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 5% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 15% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 25% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 35% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 45% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, cerca de 5% a cerca de 70%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 15% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 25% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 35% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, cerca de 45% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70% da quantidade total do composto terapêutico contido na composição farmacêutica administrada.

[00185] Em uma outra modalidade, mediante administração em um indivíduo, um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui é distribuído em uma célula dendrítica. Acredita-se que as células dendríticas sejam um dos tipos de células-chave para coordenar a interação entre imunidade inata e adaptativa. O alto nível resultante de um composto

terapêutico com atividade antidor presente nas células dendríticas resulta em um tratamento clinicamente efetivo de inflamação crônica. Em um aspecto desta modalidade, mediante administração em um indivíduo, uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui é preferencialmente distribuída em uma célula dendrítica. Em outro aspecto desta modalidade, mediante administração em um indivíduo, um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui é substancialmente distribuído em uma célula dendrítica. Ainda em outro aspecto desta modalidade, mediante administração em um indivíduo, a quantidade de um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui distribuída em uma célula dendrítica é, por exemplo, pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou pelo menos 100% da quantidade total do composto terapêutico contido na composição farmacêutica administrada. Ainda em outros aspectos desta modalidade, mediante administração em um indivíduo, a quantidade de um composto terapêutico da composição farmacêutica descrita aqui distribuída em uma célula dendrítica é em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 15% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 25% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 35% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 45% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 5% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 15% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 25% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 35% a cerca de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 45% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 5% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de

80%, cerca de 15% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 25% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 35% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 45% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, cerca de 5% a cerca de 70%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 15% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 25% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 35% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, cerca de 45% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70% da quantidade total do composto terapêutico contido na composição farmacêutica administrada.

[00186] Em uma outra modalidade, mediante administração em um indivíduo, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz irritação gástrica. Em um aspecto desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz substancialmente a irritação gástrica. Ainda em uma outra modalidade, mediante administração em um indivíduo, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz irritação gástrica quando comparada com a mesma composição farmacêutica descrita aqui, exceto sem o adjuvante farmaceuticamente aceitável. Em um aspecto desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz substancialmente a irritação gástrica quando comparada com a mesma composição farmacêutica descrita aqui, exceto sem o adjuvante farmaceuticamente aceitável. Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz irritação gástrica, por exemplo, em pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou pelo menos 100%. Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz irritação gástrica em uma faixa, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de

15% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 25% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 35% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 45% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 5% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 15% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 25% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 35% a cerca de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 45% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 5% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 15% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 25% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 35% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 45% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, cerca de 5% a cerca de 70%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 15% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 25% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 35% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, cerca de 45% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70%.

[00187] Em uma outra modalidade, mediante administração em um indivíduo, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz irritação intestinal. Em um aspecto desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz substancialmente a irritação intestinal. Ainda em uma outra modalidade, mediante administração em um indivíduo, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz irritação intestinal quando comparada com a mesma composição farmacêutica descrita aqui, exceto sem o adjuvante farmaceuticamente aceitável. Em um aspecto desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz substancialmente a irritação intestinal quando comparada com a mesma composição farmacêutica descrita aqui, exceto sem o adjuvante farmaceuticamente aceitável. Em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz irritação intestinal, por exemplo, em pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo

menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, ou pelo menos 100% quando comparada com a mesma composição farmacêutica descrita aqui, exceto sem o adjuvante farmaceuticamente aceitável. Ainda em outros aspectos desta modalidade, uma composição farmacêutica descrita aqui reduz irritação intestinal, por exemplo, por cerca de 5% a cerca de 100%, cerca de 10% a cerca de 100%, cerca de 15% a cerca de 100%, cerca de 20% a cerca de 100%, cerca de 25% a cerca de 100%, cerca de 30% a cerca de 100%, cerca de 35% a cerca de 100%, cerca de 40% a cerca de 100%, cerca de 45% a cerca de 100%, cerca de 50% a cerca de 100%, cerca de 5% a cerca de 90%, cerca de 10% a cerca de 90%, cerca de 15% a cerca de 90%, cerca de 20% a cerca de 90%, cerca de 25% a cerca de 90%, cerca de 30% a cerca de 90%, cerca de 35% a cerca de 90%, cerca de 40% a cerca de 90%, cerca de 45% a cerca de 90%, cerca de 50% a cerca de 90%, cerca de 5% a cerca de 80%, cerca de 10% a cerca de 80%, cerca de 15% a cerca de 80%, cerca de 20% a cerca de 80%, cerca de 25% a cerca de 80%, cerca de 30% a cerca de 80%, cerca de 35% a cerca de 80%, cerca de 40% a cerca de 80%, cerca de 45% a cerca de 80%, cerca de 50% a cerca de 80%, cerca de 5% a cerca de 70%, cerca de 10% a cerca de 70%, cerca de 15% a cerca de 70%, cerca de 20% a cerca de 70%, cerca de 25% a cerca de 70%, cerca de 30% a cerca de 70%, cerca de 35% a cerca de 70%, cerca de 40% a cerca de 70%, cerca de 45% a cerca de 70%, ou cerca de 50% a cerca de 70% quando comparada com a mesma composição farmacêutica descrita aqui, exceto sem o adjuvante farmaceuticamente aceitável.

[00188] Uma composição farmacêutica descrita aqui pode também ser administrada em um indivíduo em combinação com outros compostos terapêuticos para aumentar o efeito terapêutico geral do tratamento. O uso de múltiplos compostos para tratar uma indicação pode aumentar os efeitos benéficos reduzindo ao mesmo tempo a presença dos efeitos colaterais.

[00189] Aspectos da presente invenção podem também ser descritos da maneira a seguir:

1. Uma composição farmacêutica compreendendo: a) um composto terapêutico, em que o composto terapêutico tem uma atividade anti-inflamatória; e b) um adjuvante farmaceuticamente aceitável.

2. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 1, em que a composição compreende adicionalmente um solvente farmaceuticamente aceitável.

3. Uma composição farmacêutica compreendendo: a) um composto terapêutico, em que o composto terapêutico tem uma atividade anti-inflamatória; b) um solvente farmaceuticamente aceitável; e c) um adjuvante farmaceuticamente aceitável.

4. Uma composição farmacêutica compreendendo: a) um composto terapêutico, em que o composto terapêutico tem uma atividade anti-inflamatória; b) um solvente farmaceuticamente aceitável; e c) um adjuvante farmaceuticamente aceitável, em que a razão do solvente farmaceuticamente aceitável para adjuvante farmaceuticamente aceitável é em uma faixa de cerca de 0:1 a cerca de 1:25.

5. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 2 ou 3, em que a razão do solvente farmaceuticamente aceitável para adjuvante farmaceuticamente aceitável é em uma faixa de cerca de 0:1 a cerca de 1:25.

6. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-5, em que a atividade anti-inflamatória reduz o nível de uma molécula que induz inflamação.

7. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 6, em que a molécula que induz inflamação compreende substância P (SP), peptídeo relacionado com gene da calcitonina (CGRP), glutamato, ou uma combinação dos mesmos.

8. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 7,

em que a atividade anti-inflamatória reduz o nível de SP, CGRP, glutamato, ou uma combinação dos mesmos em pelo menos 10%.

9. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-8, em que a atividade anti-inflamatória reduz o nível de uma prostaglandina que induz inflamação.

10. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 9, em que o nível da prostaglandina que induz inflamação é reduzido em pelo menos 10%.

11. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-10, em que a atividade anti-inflamatória estimula um caminho de sinalização PPAR.

12. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 11, em que o caminho de sinalização PPAR é estimulado em pelo menos 10%.

13. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-12, em que a atividade anti-inflamatória induz apoptose das células de Macrófago M1, promove diferenciação das células de Macrófago M2, ou em ambas.

14. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-13, em que a atividade anti-inflamatória que reduz os níveis de Interferon-gama (IFNγ), Fator-alfa de necrose tumoral (TNF-α), Interleucina-12 (IL-12), ou uma combinação das mesmas liberadas de células Th1, aumenta os níveis de IL-10 liberada de uma célula Th2, ou em ambas.

15. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 14, em que os níveis de IFNγ, TNF-α, IL-12, ou uma combinação das mesmas, liberados de uma célula Th1 são reduzidos em pelo menos 10%.

16. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 14, em que os níveis de IL-10 liberada de uma célula Th2 são aumentados em pelo menos 10%.

17. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-16, em que o composto terapêutico tem um valor log P indicando que o composto é solúvel em um solvente orgânico.

18. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-17, em que o composto terapêutico tem um valor log P maior que 1,0.

19. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-17, em que o composto terapêutico tem um valor log P maior que 2,0.

20. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-19, em que o composto terapêutico tem uma área superficial polar que é hidrofóbica.

21. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-20, em que o composto terapêutico tem uma área superficial polar que é menor que 8,0 nm^2.

22. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-20, em que o composto terapêutico tem uma área superficial polar que é menor que 6,0 nm^2.

23. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-22, em que o composto terapêutico compreende uma droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID).

24. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 23, em que o NSAID compreende uma NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2) ou uma combinação dos mesmos.

25. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-24, em que o composto terapêutico compreende um agonista PPARγ.

26. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 25, em que o agonista PPARγ compreende Monascina, Irbesartan, Telmisartan, ácido micofenólico, Resveratrol, Delta(9)-tetra-hidrocanabinol, um canabidiol, Curcumina, Cilostazol, Benzbromarona, 6-shogaol, ácido glicirretínico, uma tiazolidinodiona, uma NSAID, um fibrato, ou uma combinação dos mesmos.

27. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-26, em que o composto terapêutico compreende um agente de ligação do receptor nuclear.

28. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 27, em que o agente de ligação do receptor nuclear compreende um agente de ligação do receptor do ácido retinoico (RAR), um agente de ligação do receptor de retinoide X (RXR), um agente de ligação do receptor X do fígado (LXR), um agente de ligação de Vitamina D, ou uma combinação dos mesmos.

29. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-28, em que o composto terapêutico compreende um agente anti-hiperlipidêmico.

30. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 29, em que o agente anti-hiperlipidêmico compreende um fibrato, uma estatina, um tocotrienol, uma niacina, um sequestrante do ácido biliar (resina), um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de lipase pancreática, uma amina simpatomimética, ou uma combinação dos mesmos.

31. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 29, em que o fibrato compreende Bezafibrato, Ciprofibrato, Clofibrato, Gemfibrozil, Fenofibrato, ou uma combinação dos mesmos.

32. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 29, em que a estatina compreende Atorvaestatina, Fluvaestatina, Lovaestatina, Pitavaestatina, Pravaestatina, Rosuvaestatina, Simvastatina, ou uma

combinação dos mesmos.

33. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 29, em que a niacina compreende acipimox, niacina, nicotinamida, vitamina B3, ou uma combinação dos mesmos.

34. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 29, em que o sequestrante do ácido biliar compreende Colestiramina, Colesevelam, Colestipol, ou uma combinação dos mesmos.

35. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 29, em que o inibidor de absorção de colesterol compreende Ezetimiba, um fitoesterol, um esterol, um estanol, ou uma combinação dos mesmos.

36. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 29, em que o inibidor de absorção de gordura compreende Orlistat.

37. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 29, em que a amina simpatomimética compreende Clenbuterol, Salbutamol, efedrina, pseudoefedrina, metanfetamina, anfetamina, fenilefrina, isoproterenol, dobutamina, metilfenidato, lisdexamfetamina, catina, catinona, metcatinona, cocaína, benzilpiperazina (BZP), metilenodioxipirovalerona (MDPV), 4-metilaminorex, pemolina, fenmetrazina, propil-hexedrina, ou uma combinação dos mesmos.

38. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-37, em que o composto terapêutico compreende um éster de um composto terapêutico.

39. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-38, em que o composto terapêutico compreende um éster de um composto terapêutico de acordo com as modalidades 23-37.

40. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-39, em que o solvente farmaceuticamente aceitável é menos que cerca de 20% (v/v).

41. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades

1-40, em que o solvente farmaceuticamente aceitável compreende um solvente aprótico polar farmaceuticamente aceitável, um solvente prótico polar farmaceuticamente aceitável, um solvente não polar farmaceuticamente aceitável, ou uma combinação dos mesmos.

42. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-41, em que o solvente farmaceuticamente aceitável compreende um álcool farmaceuticamente aceitável.

43. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 42, em que o álcool farmaceuticamente aceitável compreende um álcool acíclico, um álcool mono-hídrico, um álcool poli-hídrico, um álcool alifático insaturado, um álcool alicíclico, ou uma combinação dos mesmos.

44. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 42, em que o álcool farmaceuticamente aceitável compreende um álcool C_{1-20}.

45. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 42, em que o álcool farmaceuticamente aceitável compreende metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, 1-hexadecanol, ou uma combinação dos mesmos.

46. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-45, em que o solvente farmaceuticamente aceitável compreende um éster farmaceuticamente aceitável de álcool farmaceuticamente aceitável e um ácido.

47. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 46, em que o éster farmaceuticamente aceitável compreende acetato de metila, butirato de metila, formato de metila, acetato de etila, butirato de etila, formato de etila, acetato de propila, butirato de propila, formato de propila, acetato de butila, butirato de butila, formato de butila, acetato de isobutila, butirato de isobutila, formato de isobutila, acetato de pentila, butirato de pentila, formato de pentila e acetato de 1-hexadecila, butirato de 1-hexadecila e formato de 1-hexadecila, ou uma combinação dos mesmos.

48. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades

1-47, em que o solvente farmaceuticamente aceitável compreende um éter de glicol farmaceuticamente aceitável, um diol farmaceuticamente aceitável, um propileno glicol farmaceuticamente aceitável, um dipropileno glicol farmaceuticamente aceitável, um polímero de polipropileno glicol (PPG) farmaceuticamente aceitável, um polímero de polietileno glicol (PEG) farmaceuticamente aceitável, ou qualquer combinação dos mesmos.

49. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 48, em que o éter de glicol farmaceuticamente aceitável compreende éter monometílico de dietileno glicol (2-(2-metoxietóxi)etanol), dietileno glicol monoetil éter (2-(2-etoxietóxi)etanol), dietileno glicol monopropil éter (2-(2-propoxietóxi)etanol), dietileno glicol monoisopropil éter (2-(2-isopropoxietóxi)etanol), dietileno glicolmono-n-butíil éter (2-(2-butoxietóxi)etanol), ou qualquer combinação dos mesmos.

50. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 48, em que o polímero de polipropileno glicol (PPG) farmaceuticamente aceitável ou o polímero de polietileno glicol (PEG) farmaceuticamente aceitável é menos que cerca de 2.000 g/mol.

51. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 48, em que o polímero de polipropileno glicol (PPG) farmaceuticamente aceitável ou o polímero de polietileno glicol (PEG) farmaceuticamente aceitável é mais de cerca de 2.000 g/mol.

52. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-51, em que o solvente farmaceuticamente aceitável compreende um glicerídeo farmaceuticamente aceitável.

53. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 52, em que o glicerídeo farmaceuticamente aceitável compreende um monoglicerídeo, um diglicerídeo, um triglicerídeo, um monoglicerídeo acetilado, um diglicerídeo acetilado, um triglicerídeo acetilado, ou uma combinação dos mesmos.

54. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-53, em que o solvente farmaceuticamente aceitável é um líquido a 20°C ou em que o solvente farmaceuticamente aceitável é um sólido a 20°C.

55. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 54, em que o solvente sólido farmaceuticamente aceitável compreende mentol.

56. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-55, em que o adjuvante é pelo menos 80% (v/v).

57. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-56, em que o adjuvante farmaceuticamente aceitável é um líquido a 20°C.

58. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-56, em que o adjuvante farmaceuticamente aceitável é um sólido a 20°C.

59. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-58, em que o adjuvante farmaceuticamente aceitável compreende um lipídio farmaceuticamente aceitável.

60. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 59, em que o lipídio farmaceuticamente aceitável compreende um ácido graxo saturado, um ácido graxo insaturado, ou uma combinação dos mesmos.

61. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 59 ou 60, em que o lipídio farmaceuticamente aceitável compreende dois ou mais ácidos graxos saturados ou insaturados.

62. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 61, em que os dois ou mais ácidos graxos saturados ou insaturados incluem ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico, ou uma combinação dos mesmos.

63. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 60-62, em que o ácido graxo insaturado tem uma temperatura de fusão de 20°C ou menos ou em que o ácido graxo insaturado é um sólido a 20°C.

64. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades

60-62, em que o ácido graxo insaturado compreende um ácido graxo ômega.

65. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 59, em que o lipídio farmaceuticamente aceitável compreende um óleo farmaceuticamente aceitável.

66. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 65, em que o óleo farmaceuticamente aceitável compreende óleo de amêndoa, óleo de araquis, óleo de abacate, óleo de canola, óleo de rícino, óleo de coco, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de semente de uva, óleo de avelã, óleo de cânhamo, óleo de linhaça, óleo de oliva, óleo de palma, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de farelo de arroz, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de feijão de soja, óleo de soja, óleo de girassol, óleo de theobroma, manteiga de noz, óleo de gérmen de trigo, ou uma combinação dos mesmos.

67. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 59, em que o lipídio farmaceuticamente aceitável compreende um glicerolipídio farmaceuticamente aceitável, um éster do ácido graxo de glicol farmaceuticamente aceitável, um éster do ácido graxo de poliéter farmaceuticamente aceitável, uma mistura de lipídios farmaceuticamente aceitável, ou qualquer combinação dos mesmos.

68. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-67, em que a composição farmacêutica compreende adicionalmente um agente estabilizante farmaceuticamente aceitável.

69. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 68, em que o agente estabilizante farmaceuticamente aceitável compreende água, um ácido sacrificial compreendendo um componente de ácido graxo e ácido acético, acetato de etila, um acetato de sódio/ácido acético, um monoglicerídeo, um monoglicerídeo acetilado, um diglicerídeo, um diglicerídeo acetilado, um ácido graxo, um sal do ácido graxo, ou uma combinação dos mesmos.

70. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade

68, em que o agente estabilizante farmaceuticamente aceitável compreende um agente emulsificante farmaceuticamente aceitável.

71. A composição farmacêutica de acordo com a modalidade 70, em que o agente emulsificante farmaceuticamente aceitável compreende um agente tensoativo, um polissacarídeo, uma lectina, um fosfolipídio, ou uma combinação dos mesmos.

72. A composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-69, em que a composição farmacêutica não compreende um agente emulsificante farmaceuticamente aceitável.

73. Um método para preparar uma composição farmacêutica, o método compreendendo a etapa de colocar um composto terapêutico em contato com um adjuvante farmaceuticamente aceitável em condições que permitem a formação da composição farmacêutica.

74. Um método para preparar uma composição farmacêutica, o método compreendendo as etapas de: a) colocar um solvente farmaceuticamente aceitável em contato com um composto terapêutico em condições que permitem que o composto terapêutico dissolva no solvente farmaceuticamente aceitável, por meio disto formando uma solução, em que o composto terapêutico tem atividade anti-inflamatória, e b) colocar a solução formada na etapa (a) em contato com um adjuvante farmaceuticamente aceitável em condições que permitem a formação da composição farmacêutica.

75. Um método para preparar uma composição farmacêutica, o método compreendendo as etapas de: a) colocar um solvente farmaceuticamente aceitável em contato com um composto terapêutico em condições que permitem que o composto terapêutico dissolva no solvente farmaceuticamente aceitável, por meio disto formando uma solução, em que o composto terapêutico tem atividade anti-inflamatória, e b) colocar a solução formada na etapa (a) em contato com um adjuvante farmaceuticamente

aceitável em condições que permitem a formação da composição farmacêutica, em que a razão do solvente farmaceuticamente aceitável para adjuvante farmaceuticamente aceitável é em uma faixa de cerca de 0:1 a cerca de 1:25.

76. O método de acordo com as modalidades 73-75, em que o composto terapêutico tem um valor log P indicando que o composto é solúvel em um solvente orgânico.

77. O método de acordo com a modalidade 73-76, em que o composto terapêutico tem um valor log P maior que 1,0.

78. O método de acordo com a modalidade 73-76, em que o composto terapêutico tem um valor log P maior que 2,0.

79. O método de acordo com as modalidades 73-78, em que o composto terapêutico tem uma área superficial polar que é hidrofóbica.

80. O método de acordo com as modalidades 73-79, em que o composto terapêutico tem uma área superficial polar que é menor que 8,0 nm^2.

81. O método de acordo com as modalidades 73-79, em que o composto terapêutico tem uma área superficial polar que é menor que 6,0 nm^2.

82. O método de acordo com as modalidades 73-81, em que o composto terapêutico compreende uma droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID).

83. O método de acordo com a modalidade 82, em que o NSAID compreende uma NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou uma combinação dos

mesmos.

84. O método de acordo com as modalidades 73-83, em que o composto terapêutico compreende um agonista PPARγ.

85. O método de acordo com a modalidade 84, em que o agonista PPARγ compreende Monascina, Irbesartan, Telmisartan, ácido micofenólico, Resveratrol, Delta(9)-tetra-hidrocanabinol, um canabidiol, Curcumina, Cilostazol, Benzbromarona, 6-shogaol, ácido glicirretínico, uma tiazolidinodiona, uma NSAID, um fibrato, ou uma combinação dos mesmos.

86. O método de acordo com as modalidades 73-85, em que o composto terapêutico compreende um agente de ligação do receptor nuclear.

87. O método de acordo com a modalidade 86, em que o agente de ligação do receptor nuclear compreende um agente de ligação do receptor do ácido retinoico (RAR), um agente de ligação do receptor de retinoide X (RXR), um agente de ligação do receptor X do fígado (LXR), um agente de ligação de Vitamina D, ou uma combinação dos mesmos.

88. O método de acordo com as modalidades 73-87, em que o composto terapêutico compreende um agente anti-hiperlipidêmico.

89. O método de acordo com a modalidade 88, em que o agente anti-hiperlipidêmico compreende um fibrato, uma estatina, um tocotrienol, uma niacina, um sequestrante do ácido biliar (resina), um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de lipase pancreática, uma amina simpatomimética, ou uma combinação dos mesmos.

90. O método de acordo com a modalidade 89, em que o fibrato compreende Bezafibrato, Ciprofibrato, Clofibrato, Gemfibrozil, Fenofibrato, ou uma combinação dos mesmos.

91. O método de acordo com a modalidade 89, em que a estatina compreende Atorvaestatina, Fluvaestatina, Lovaestatina, Pitavaestatina, Pravaestatina, Rosuvaestatina, Simvastatina, ou uma combinação dos mesmos.

92. O método de acordo com a modalidade 89, em que a niacina compreende acipimox, niacina, nicotinamida, vitamina B3, ou uma combinação dos mesmos.

93. O método de acordo com a modalidade 89, em que o sequestrante do ácido biliar compreende Colestiramina, Colesevelam, Colestipol, ou uma combinação dos mesmos.

94. O método de acordo com a modalidade 89, em que o inibidor de absorção de colesterol compreende Ezetimiba, um fitoesterol, um esterol, um estanol, ou uma combinação dos mesmos.

95. O método de acordo com a modalidade 89, em que o inibidor de absorção de gordura compreende Orlistat.

96. O método de acordo com a modalidade 89, em que a amina simpatomimética compreende Clenbuterol, Salbutamol, efedrina, pseudoefedrina, metanfetamina, anfetamina, fenilefrina, isoproterenol, dobutamina, metilfenidato, lisdexamfetamina, catina, catinona, metcatinona, cocaína, benzilpiperazina (BZP), metilenodioxipirovalerona (MDPV), 4-metilaminorex, pemolina, fenmetrazina, propil-hexedrina, ou uma combinação dos mesmos.

97. O método de acordo com as modalidades 73-96, em que o composto terapêutico compreende um éster de um composto terapêutico.

98. O método de acordo com as modalidades 73-97, em que o composto terapêutico compreende um éster de um composto terapêutico de acordo com as modalidades 76-97.

99. O método de acordo com as modalidades 74-98, em que o solvente farmaceuticamente aceitável é menos que cerca de 20% (v/v).

100. O método de acordo com as modalidades 74-99, em que o solvente farmaceuticamente aceitável compreende um solvente aprótico polar farmaceuticamente aceitável, um solvente prótico polar farmaceuticamente aceitável, um solvente não polar farmaceuticamente aceitável, ou uma

combinação dos mesmos.

101. O método de acordo com as modalidades 74-100, em que o solvente farmaceuticamente aceitável compreende um álcool farmaceuticamente aceitável.

102. O método de acordo com a modalidade 101, em que o álcool farmaceuticamente aceitável compreende um álcool acíclico, um álcool mono-hídrico, um álcool poli-hídrico, um álcool alifático insaturado, um álcool alicíclico, ou uma combinação dos mesmos.

103. O método de acordo com a modalidade 101, em que o álcool farmaceuticamente aceitável compreende um álcool C_{1-20}.

104. O método de acordo com a modalidade 101, em que o álcool farmaceuticamente aceitável compreende metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, 1-hexadecanol, ou uma combinação dos mesmos.

105. O método de acordo com a modalidade 101, em que o solvente farmaceuticamente aceitável compreende um éster farmaceuticamente aceitável de álcool farmaceuticamente aceitável e um ácido.

106. O método de acordo com a modalidade 105, em que o éster farmaceuticamente aceitável compreende acetato de metila, butirato de metila, formato de metila, acetato de etila, butirato de etila, formato de etila, acetato de propila, butirato de propila, formato de propila, acetato de butila, butirato de butila, formato de butila, acetato de isobutila, butirato de isobutila, formato de isobutila, acetato de pentila, butirato de pentila, formato de pentila e acetato de 1-hexadecila, butirato de 1-hexadecila e formato de 1-hexadecila, ou uma combinação dos mesmos.

107. O método de acordo com as modalidades 74-106, em que o solvente farmaceuticamente aceitável é um polímero de polietileno glicol (PEG) farmaceuticamente aceitável.

108. O método de acordo com a modalidade 107, em que o

polímero de polietileno glicol (PEG) farmaceuticamente aceitável é menos que cerca de 2.000 g/mol.

109. O método de acordo com a modalidade 107, em que o polímero de polietileno glicol (PEG) farmaceuticamente aceitável é mais de cerca de 2.000 g/mol.

110. O método de acordo com as modalidades 74-109, em que o solvente farmaceuticamente aceitável compreende um glicerídeo farmaceuticamente aceitável.

111. O método de acordo com as modalidades 110, em que o glicerídeo farmaceuticamente aceitável é um monoglicerídeo, um diglicerídeo, um triglicerídeo, um monoglicerídeo acetilado, um diglicerídeo acetilado, um triglicerídeo acetilado, ou uma combinação dos mesmos.

112. O método de acordo com as modalidades 74-111, em que o solvente farmaceuticamente aceitável é um líquido a 20°C.

113. O método de acordo com as modalidades 74-111, em que o solvente farmaceuticamente aceitável é um sólido a 20°C.

114. O método de acordo com a modalidade 113, em que o solvente sólido farmaceuticamente aceitável é mentol.

115. O método de acordo com as modalidades 73-114, em que o adjuvante farmaceuticamente aceitável é pelo menos 80% (v/v).

116. O método de acordo com as modalidades 73-115, em que o adjuvante farmaceuticamente aceitável é um líquido a 20°C.

117. O método de acordo com as modalidades 73-115, em que o adjuvante farmaceuticamente aceitável é um sólido a 20°C.

118. O método de acordo com as modalidades 73-117, em que o adjuvante farmaceuticamente aceitável compreende um lipídio farmaceuticamente aceitável.

119. O método de acordo com a modalidade 118, em que o lipídio farmaceuticamente aceitável compreende um ácido graxo saturado, um

ácido graxo insaturado farmaceuticamente aceitáveis, ou uma combinação dos mesmos.

120. O método de acordo com a modalidade 118 ou 119, em que o lipídio farmaceuticamente aceitável compreende dois ou mais ácidos graxos saturados ou insaturados farmaceuticamente aceitáveis.

121. O método de acordo com as modalidades 120, em que os dois ou mais ácidos graxos saturados ou insaturados farmaceuticamente aceitáveis incluem ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico, ou uma combinação dos mesmos.

122. O método de acordo com as modalidades 119-121, em que o ácido graxo insaturado farmaceuticamente aceitável tem uma temperatura de fusão de 20°C ou menos.

123. O método de acordo com as modalidades 119-121, em que o ácido graxo insaturado farmaceuticamente aceitável é um sólido a 20°C.

124. O método de acordo com as modalidades 119-123, em que o ácido graxo insaturado farmaceuticamente aceitável compreende um ácido graxo ômega.

125. O método de acordo com as modalidades 118-124, em que o lipídio farmaceuticamente aceitável compreende um óleo farmaceuticamente aceitável.

126. O método de acordo com a modalidade 125, em que o óleo farmaceuticamente aceitável compreende óleo de amêndoa, óleo de araquis, óleo de abacate, óleo de canola, óleo de rícino, óleo de coco, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de semente de uva, óleo de avelã, óleo de cânhamo, óleo de linhaça, óleo de oliva, óleo de palma, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de farelo de arroz, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de feijão de soja, óleo de soja, óleo de girassol, manteiga de noz, óleo de gérmen de trigo, ou uma combinação dos mesmos.

127. O método de acordo com as modalidades 74 ou 76-126, em que na etapa(b) a razão do solvente farmaceuticamente aceitável para adjuvante farmaceuticamente aceitável é em uma faixa de cerca de 0:1 a cerca de 1:25.

128. O método de acordo com as modalidades 73-127, em que a etapa (a) adicionalmente compreendendo colocar um agente estabilizante farmaceuticamente aceitável em contato com o solvente farmaceuticamente aceitável e o composto terapêutico.

129. O método de acordo com a modalidade 128, em que o agente estabilizante farmaceuticamente aceitável compreende água, um ácido sacrificial compreendendo um componente de ácido graxo e ácido acético, acetato de etila, um acetato de sódio/ácido acético, um monoglicerídeo, um monoglicerídeo acetilado, um diglicerídeo, um diglicerídeo acetilado, um ácido graxo, um sal do ácido graxo, ou uma combinação dos mesmos.

130. O método de acordo com a modalidade 128 ou 129, em que o agente estabilizante farmaceuticamente aceitável compreende um agente emulsificante farmaceuticamente aceitável.

131. O método de acordo com a modalidade 130, em que o agente emulsificante farmaceuticamente aceitável compreende um agente tensoativo, um polissacarídeo, uma lectina, um fosfolipídio, ou uma combinação dos mesmos.

132. O método de acordo com as modalidades 73-129, em que a composição farmacêutica não compreende um agente emulsificante farmaceuticamente aceitável.

133. O método de acordo com as modalidades 74-132, em que o método compreende adicionalmente remover o solvente farmaceuticamente aceitável da composição farmacêutica.

134. O método de acordo com a modalidade 133, em que pelo menos 5% do solvente farmaceuticamente aceitável é removido da

composição farmacêutica.

135. O método de acordo com a modalidade 133 ou 134, em que a remoção do solvente da composição farmacêutica descrita aqui é realizada a uma temperatura de menos que 20°C.

136. O método de acordo com as modalidades 73-135, em que a composição farmacêutica preparada é de acordo com as modalidades 1-72.

137. Um método de tratar um indivíduo com uma inflamação crônica, o método compreendendo a etapa de: administrar no indivíduo necessitado deste uma composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-72, em que a administração resulta em uma redução em um sintoma associado com a inflamação crônica, por meio disto tratando o indivíduo.

138. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-72 na fabricação de uma droga para o tratamento de uma inflamação crônica.

139. Uso de uma composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-72 para o tratamento de uma inflamação crônica.

140. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com acne, refluxo ácido/azia, degeneração macular relacionada com idade (AMD), alergia, rinite alérgica, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, anemia, apendicite, arterite, artrite, asma. Aterosclerose, desordens autoimunes, balanite, blefarite, bronquiolite, bronquite, uma penfigoide bolosa, queimadura, bursite, câncer, parada cardíaca, cardite, doença celíaca, celulite, cervicite, colangite, colecistite, corioamnionite, doença pulmonar crônica obstrutiva (COPD), cirrose, colite, falência cardíaca congestiva, conjuntivite, cistite induzida por ciclofosfamida, fibrose cística, cistite, resfriado comum, dacrioadenite, demência, dermatite, dermatomiosite, diabetes, neuropatia diabética, diabética retinopatia, nefropatia diabética,

úlcera diabética, doença do sistema digestivo, eczema, enfisema, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fasciíte, fibromialgia, fibrose, fibrosite, gastrite, gastroenterite, gengivite, glomerulonefrite, glossite, doença coronária, disfunção da válvula cardíaca, hepatite, hidradenite supurativa, doença de Huntington, pancreatite hiperlipidêmica, hipertensão, ileíte, infecção, doença inflamatória intestinal, cardiomegalia inflamatória, neuropatia inflamatória, resistência à insulina, cistite intersticial, nefrite intersticial, irite, isquemia, doença coronária isquêmica, ceratite, ceratoconjuntivite, laringite, nefrite lúpica, mastite, mastoidite, meningite, síndrome metabólica (síndrome X), uma enxaqueca, esclerose múltipla, mielite, miocardite, miosite, nefrite, esteato-hepatite não alcoólica, obesidade, omfalite, ooforite, orquite, osteocondrite, osteopenia, osteomielite, osteoporose, osteite, otite, pancreatite, doença de Parkinson, parotite, doença inflamatória pélvica, pênfigo vulgar, pericardite, peritonite, faringite, flebite, pleurite, pneumonite, nefrite policística, proctite, prostatite, psoríase, pulpite, pielonefrite, pileflebite, falência renal, lesão de reperfusão, retinite, febre reumática, rinite, salpingite, sarcoidose, sialadenite, sinusite, cólon espático, estenose, estomatite, acidente vascular cerebral, complicação cirúrgica, sinovite, tendonite, tendinose, tenosinovite, tromboflebite, tonsilite, trauma, lesão cerebral traumática, rejeição a transplante, trigonite, tuberculose, tumor, uretrite, ursite, uveíte, vaginite, vasculite, ou vulvite.

141. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é uma inflamação do tecido.

142. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é uma inflamação sistêmica.

143. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é uma

artrite.

144. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou 143, em que a artrite é uma monoartrite, uma oligoartrite, ou uma poliartrite.

145. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou 143, em que a artrite é uma doença autoimune ou uma doença não autoimune.

146. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou 143, em que a artrite é uma osteoartrite, uma artrite reumática, uma artrite idiopática juvenil, uma artrite séptica, um espondiloartropatia, uma gota, uma pseudogota, ou doença de Still.

147. O método ou uso de acordo com a modalidade 146, em que a espondiloartropatia é uma espondilite anquliosante, uma artrite reativa (síndrome de Reiter), uma artrite psoríaca, uma artrite enteropática associada com doença inflamatória intestinal, uma doença de Whipple ou uma doença de Behcet.

148. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é uma desordem autoimune.

149. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou 148, em que a desordem autoimune é uma desordem autoimune sistêmica ou uma desordem autoimune específica do órgão.

150. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou 148, em que a desordem autoimune é uma encefalomielite disseminada aguda (ADEM), uma doença de Addison, um alergia, uma síndrome do anticorpo antifosfolipídio (APS), uma anemia hemolítica autoimune, uma hepatite autoimune, uma doença autoimune do ouvido interno, uma penfigoide bolosa, uma doença celíaca, uma doença de chagas, uma doença pulmonar crônica obstrutiva (COPD), um diabetes melittus tipo 1 (IDDM), uma endometriose, uma síndrome de Goodpasture, uma doença de Graves, uma síndrome de Guillain-Barré (GBS), uma tireoidite de Hashimoto, uma hidradenite

supurativa, uma púrpura trombocitopênica idiopática, uma doença inflamatória intestinal, uma cistite intersticial, um lúpus (incluindo um lúpus eritematoso discoide, um lúpus eritematoso induzido por droga, umanefrite lúpica, um lúpus neonatal, um lúpus eritematoso cutâneo subagudo, um lúpus eritematoso sistêmico, uma morfeia, uma esclerose múltipla (MS), uma miastenia grave, uma miopatia, uma narcolepsia, uma neuromiotonia, um pênfigo vulgar, uma anemia perniciosa, um cirrose biliar primária, uma encefalomielite disseminada recorrente, uma febre reumática, uma esquizofrenia, um esclerodermia, uma síndrome de Sjögren, uma tenosinovite, uma vasculite ou um vitiligo.

151. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é uma miopatia.

152. O método ou uso de acordo com a modalidade 137 ou 148, em que a miopatia é uma dermatomiosite, uma miosite de corpo de inclusão, ou uma polimiosite.

153. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é uma vasculite.

154. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou 153, em que a vasculite é uma doença de Buerger, uma arterite, uma vasculite cerebral, uma arterite de Churg-Strauss, uma crioglobulinemia, uma vasculite crioglobulinêmica essencial, uma arterite da célula gigante, uma vasculite de Golfer, uma púrpura de Henoch-Schonlein, uma vasculite de hipersensibilidade, uma doença de Kawasaki, uma flebite, uma poliarterite/poliangiite microscópica, uma poliarterite nodosa, uma polimialgia reumática (PMR), uma vasculite reumatoide, uma arterite de Takayasu, uma tromboflebite, uma granulomatose de Wegener, ou uma vasculite secundária à desordem do tecido conectivo, ou vasculite secundária

à infecção viral.

155. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com uma desordem da pele.

156. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou 155, em que a desordem da pele é uma dermatite, um eczema, uma dermatite de estase, uma hidradenite supurativa, uma psoríase, uma rosácea ou um esclerodermia.

157. O método ou uso de acordo com a modalidade 156, em que o eczema é um eczema atópico, um eczema de contato, um eczema xerótico, uma dermatite seborreica, uma disidrose, um eczema discoide, um eczema venoso, uma dermatite herpetiforme, uma neurodermatite, ou uma autoeczematização.

158. O método ou uso de acordo com a modalidade 156, em que a psoríase é uma psoríase em placas, uma psoríase da unha, uma psoríase gutata, uma psoríase do couro cabeludo, uma psoríase inversa, uma psoríase pustular, ou uma psoríase eritroderme.

159. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com uma desordem gastrintestinal.

160. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou 159, em que a desordem gastrintestinal é uma doença do intestino irritável ou um intestino inflamatório.

161. O método ou uso de acordo com a modalidade 160, em que o intestino inflamatório é uma doença de Crohn ou uma colite ulcerativa.

162. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com uma doença cardiovascular.

163. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou

162, em que a doença cardiovascular é uma hipertensão, disfunção da válvula cardíaca, falência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, condições cardíacas diabéticas, uma inflamação do vaso sanguíneo, doença oclusiva arterial, uma doença arterial periférica, um aneurisma, um embolismo, uma disseção, um pseudoaneurisma, uma má formação vascular, um nevo vascular, uma trombose, uma trombflebite, umas veias varicosas, ou um acidente vascular cerebral.

164. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com um câncer.

165. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com uma inflamação induzida farmacologicamente.

166. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com uma infecção.

167. O método ou uso de acordo com a modalidade 140 ou 166, em que a infecção é uma cistite bacteriana, uma encefalite bacteriana, uma influenza pandêmica, uma encefalite viral, uma hepatite viral A, uma hepatite viral B, ou uma hepatite viral C.

168. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com uma lesão do tecido ou órgão.

169. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com uma rejeição a transplante ou uma doença do enxerto versus hospedeiro.

170. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é

associada com uma doença inflamatória mediada por Th1.

171. O método de acordo com a modalidade 137 ou o uso de acordo com a modalidade 138 ou 139, em que a inflamação crônica é associada com inflamação neurogênica crônica.

172. O método de acordo com as modalidades 137 ou 140-171 ou o uso de acordo com as modalidades 138-171, em que mediante administração em um indivíduo, a composição farmacêutica compreendendo o composto terapêutico de acordo com as modalidades 1-72 resulta em uma biodistribuição do composto terapêutico diferente de uma biodistribuição do composto terapêutico incluído na mesma composição farmacêutica, exceto sem o adjuvante farmaceuticamente aceitável.

173. O método de acordo com as modalidades 137 ou 140-172 ou o uso de acordo com as modalidades 138-172, em que mediante administração em um indivíduo, a quantidade do composto terapêutico da composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-72 distribuído em um macrófago é pelo menos 5% da quantidade total do composto terapêutico contido na composição farmacêutica administrada.

174. O método de acordo com as modalidades 137 ou 140-173 ou o uso de acordo com as modalidades 138-173, em que mediante administração em um indivíduo, a composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-72 reduz irritação intestinal em pelo menos 5% quando comparada com a composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-72, exceto sem o adjuvante farmaceuticamente aceitável.

175. O método de acordo com as modalidades 137 ou 140-171 ou o uso de acordo com as modalidades 138-174, em que mediante administração em um indivíduo, a composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-72 reduz irritação gástrica em pelo menos 5% quando comparada com a composição farmacêutica de acordo com as modalidades 1-72, exceto sem o adjuvante farmaceuticamente aceitável.

176. Uma composição farmacêutica sólida compreendendo: a) cerca de 10% a 30% em peso de uma droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID), em que o NSAID tem uma atividade anti-inflamatória; b) cerca de 20% a cerca de 50% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG; c) cerca de 10% a cerca de 30% em peso de um monolinoleato de glicerila, e d) cerca de 5% a cerca de 15% de um PEG.

177. A composição farmacêutica sólida de acordo com a modalidade 176, em que o NSAID é cerca de 20% a cerca de 30% em peso da composição farmacêutica.

178. A composição farmacêutica sólida de acordo com a modalidade 176 ou 177, em que a mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG é cerca de 35% a cerca de 45% em peso da composição farmacêutica.

179. A composição farmacêutica sólida de acordo com qualquer uma das modalidades 176-178, em que o monolinoleato de glicerila é cerca de 15% a cerca de 25% em peso da composição farmacêutica.

180. A composição farmacêutica sólida de acordo com qualquer uma das modalidades 176-179, em que o PEG é cerca de 7% a cerca de 13% em peso da composição farmacêutica.

181. A composição farmacêutica sólida de acordo com qualquer uma das modalidades 176-180, em que o NSAID é cerca de 23% a cerca de 27% em peso da composição farmacêutica, a mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG é cerca de 41% a cerca de 47% em peso da composição farmacêutica, o monolinoleato de glicerila é cerca de 18% a cerca de 22% em peso da composição farmacêutica, e o PEG é cerca de 9% a cerca de 11% em peso da composição farmacêutica.

182. A composição farmacêutica sólida de acordo com qualquer uma das modalidades 176-181, em que a composição farmacêutica sólida compreende adicionalmente cerca de 5% a cerca de 15% propileno

glicol.

183. A composição farmacêutica sólida de acordo com qualquer uma das modalidades 176-182, em que o NSAID é cerca de 23% a cerca de 27% em peso da composição farmacêutica, a mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG é cerca de 41% a cerca de 47% em peso da composição farmacêutica, o monolinoleato de glicerila é cerca de 18% a cerca de 22% em peso da composição farmacêutica, o PEG é cerca de 9% a cerca de 11% em peso da composição farmacêutica, e o propileno glicol é cerca de 9% a cerca de 11% em peso da composição farmacêutica.

184. Uma composição farmacêutica líquida compreendendo: a) cerca de 15% a cerca de 35% em peso de droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID), em que o NSAID tem uma atividade anti-inflamatória; b) cerca de 5% a cerca de 25% em peso de dietileno glicol monoetil éter; c) cerca de 15% a cerca de 40% em peso de um monolinoleato de glicerila; e d) cerca de 15% a cerca de 40% de um óleo.

185. A composição farmacêutica líquida de acordo com a modalidade 184, em que o NSAID é cerca de 20% a cerca de 30% em peso da composição farmacêutica.

186. A composição farmacêutica líquida de acordo com a modalidade 184 ou 185, em que o dietileno glicol monoetil éter é cerca de 10% a cerca de 20% em peso da composição farmacêutica.

187. A composição farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das modalidades 184-186, em que o monolinoleato de glicerila é cerca de 20% a cerca de 35% em peso da composição farmacêutica.

188. A composição farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das modalidades 184-187, em que o óleo é cerca de 20% a cerca de 35% em peso da composição farmacêutica.

189. A composição farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das modalidades 184-188, em que o NSAID é cerca de 23% a

cerca de 27% em peso da composição farmacêutica, o dietileno glicol monoetil éter é cerca de 13% a cerca de 17% em peso da composição farmacêutica, o monolinoleato de glicerila é cerca de 25% a cerca de 30% em peso da composição farmacêutica, e o óleo é cerca de 25% a cerca de 30% em peso da composição farmacêutica.

190. A composição farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das modalidades 184-189, em que a composição farmacêutica líquida compreende adicionalmente cerca de 2% a cerca de 10% de um álcool.

191. A composição farmacêutica líquida de acordo com a modalidade 190, em que o álcool é etanol, n-butanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, n-propanol, isopropanol, 1,2 propan-diol, ou metanol.

192. A composição farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das modalidades 184-191, em que o NSAID é cerca de 23% a cerca de 27% em peso da composição farmacêutica, o dietileno glicol monoetil éter é cerca de 13% a cerca de 17% em peso da composição farmacêutica, o monolinoleato de glicerila é cerca de 25% a cerca de 30% em peso da composição farmacêutica, o óleo é cerca de 25% a cerca de 30% em peso da composição farmacêutica, e o álcool é cerca de 4% a cerca de 8% em peso da composição farmacêutica.

193. Uma composição farmacêutica semissólida compreendendo: a) cerca de 20% a cerca de 50% em peso de droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID), em que o NSAID tem uma atividade anti-inflamatória; b) cerca de 8% a cerca de 18% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG; c) cerca de 25% a cerca de 45% em peso de um monolinoleato de glicerila; d) cerca de 8% a cerca de 18% de um PEG; e e) cerca de 2% a cerca de 6% de um propileno glicol.

194. A composição farmacêutica semissólida de acordo com a modalidade 193, em que a mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG é cerca de 10% a cerca de 16% em peso da composição farmacêutica.

195. A composição farmacêutica semissólida de acordo com a modalidade 193 ou 194, em que o PEG é cerca de 10% a cerca de 16% em peso da composição farmacêutica.

196. A composição farmacêutica semissólida de acordo com qualquer uma das modalidades 193-195, em que o NSAID é cerca de 25% a cerca de 44% em peso da composição farmacêutica, a mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG é cerca de 12% a cerca de 14% em peso da composição farmacêutica, o monolinoleato de glicerila é cerca de 32% a cerca de 39% em peso da composição farmacêutica, o PEG é cerca de 12% a cerca de 14% em peso da composição farmacêutica, e o propileno glicol é cerca de 3% a cerca de 5% em peso da composição farmacêutica.

197. Uma composição farmacêutica semissólida compreendendo: a) cerca de 15% a cerca de 30% em peso de um ácido livre de uma droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID), em que o NSAID tem uma atividade anti-inflamatória; b) cerca de 1% a cerca de 25% em peso de um sal de uma NSAID, em que o NSAID tem uma atividade anti-inflamatória; c) cerca de 8% a cerca de 18% em peso de uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e ésteres do ácido graxo de PEG; d) cerca de 25% a cerca de 45% em peso de um monolinoleato de glicerila; e) cerca de 8% a cerca de 18% de um PEG; e f) cerca de 2% a cerca de 6% de um propileno glicol.

EXEMPLOS

[00190] Os exemplos seguintes não limitantes são fornecidos com propósitos somente ilustrativos a fim de facilitar um entendimento mais completo das modalidades representativas atualmente contempladas. Esses

exemplos não devem ser interpretados como limitantes das modalidades descritas na presente especificação, incluindo aquelas que dizem respeito aos compostos, álcoois, lipídios, composições farmacêuticas, métodos de preparar composições farmacêuticas, ou métodos ou usos de tratamento de uma inflamação crônica ou doença associada com inflamação crônica.

Exemplo 1

Formulações Líquidas de Composição Farmacêutica

[00191] Este exemplo ilustra como produzir uma composição farmacêutica descrita aqui como uma formulação líquida.

[00192] Inicialmente, 2.400 mg de ibuprofeno foram colocados diretamente em contato com 2,0 mL de óleo de colza em uma tentativa de dissolver um composto terapêutico diretamente em um adjuvante a uma concentração de 1.200 mg/mL. Entretanto, ibuprofeno permaneceu insolúvel no óleo e não dissolveu a um grau substancialmente mensurável. Insolubilidade de ibuprofeno permaneceu mesmo quando a mistura foi misturada por turbilhonamento por 20 segundos, o contato foi feito a 20°C ou 37°C, e/ou a mistura foi incubada naturalmente por 24 horas a 20°C ou 37°C. A insolubilidade de ibuprofeno em óleo de colza foi surpreendente, dado que ibuprofeno tem um valor log P de 3,6; um valor log P alto como esse é indicativo de um composto que ficaria facilmente solúvel em um adjuvante tipo óleo.

[00193] Assim, não foi possível dissolver ibuprofeno diretamente no óleo, apesar de seu alto valor log P, em seguida experimentou-se dissolver uma droga terapêutico em um solvente para primeiro criar uma solução compreendendo o composto. Como uma primeira etapa, experimentos foram conduzidos até a miscibilidade de um solvente em um adjuvante tipo óleo na ausência de um composto terapêutico. Nesses experimentos, 0,5 mL etanol foi colocado em contato com dez diferentes volumes de óleo de colza (Tabela 1). Cada mistura foi testada a 22°C e a 37°C em que o etanol e óleo foram

inicialmente aquecidos em um banho-maria antes de ser misturados entre si. A mistura foi tentada misturando por turbilhonamento por 20 segundos, e os recipientes decantaram naturalmente antes de avaliação visual, tanto imediatamente quanto depois de 24 horas. Cada mistura foi avaliada para determinar se o etanol e óleo de colza formam ou não camadas imiscíveis, ou uma mistura homogênea. Os resultados são sumarizados na Tabela 1. A misturas compreendendo razões solvente:adjuvante de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, e 1:6 formaram camadas imiscíveis tanto a 22°C quanto a 37°C, tanto imediatamente quanto depois de 24 horas de incubação, indicando que o etanol e óleo não misturam bem nessas razões. Entretanto, em razões solvente:adjuvante acima de 1:7, uma mistura homogênea foi formada em todas as condições testadas.

Tabela 1. Formulações Líquidas sem Composto terapêutico

Componentes			Temperatura			
Solvente (mL)	Adjuvante (mL)	Razão	22°C		37°C	
			Imediata	24 horas	Imediata	24 horas
0,5	0,5	1:1	IL	IL	IL	IL
0,5	1,0	1:2	IL	IL	IL	IL
0,5	1,5	1:3	IL	IL	IL	IL
0,5	2,0	1:4	IL	IL	IL	IL
0,5	2,5	1:5	IL	IL	IL	IL
0,5	3,0	1:6	IL	IL	IL	IL
0,5	3,5	1:7	HM	HM	HM	HM
0,5	4,0	1:8	HM	HM	HM	HM
0,5	4,5	1:9	HM	HM	HM	HM
0,5	5,0	1:10	HM	HM	HM	HM

IL, Camadas imiscíveis.
HM, Mistura homogênea.

[00194] Uma vez que as razões apropriadas de álcool e lipídio necessárias para formar uma mistura homogênea foram determinadas, foi em seguida determinado se colocar um composto terapêutico primeiro em contato com um solvente antes de colocar em contato com um adjuvante resultaria na dissolução do composto nos solventes. Para conduzir esses experimentos, tanto 1.000 mg quanto 1.200 mg de ibuprofeno foram dissolvidos em 0,5 mL de etanol. A solução de álcool resultante foi então colocada em contato com óleo de colza em duas diferentes razões solvente:adjuvante (1:2 e 1:9). Cada

mistura foi testada a 20°C e a 37°C em que a solução de etanol e óleo foi inicialmente aquecida em um banho-maria antes de serem misturados entre si. A mistura foi tentada misturando por turbilhonamento por 20 segundos, e os recipientes decantaram naturalmente antes de avaliação visual, tanto imediatamente quanto depois de 24 horas. Cada mistura foi avaliada para determinar se a solução de etanol e óleo de colza forma ou não camadas imiscíveis, ou uma mistura homogênea. Os resultados são sumarizados na Tabela 2. Ao contrário da situação na ausência de um composto terapêutico, quando ibuprofeno está presente no etanol, ele faz com que o etanol e óleo formem uma mistura homogênea em todas as condições testadas nas razões solvente:adjuvante acima de 1:2. Esta observação foi muito surpreendente em virtude de, embora não se ligar a nenhuma teoria, parecer que um composto terapêutico pode estar tendo efeito na maneira em que um adjuvante e solvente interagem com o outro, de maneira tal que uma mistura homogênea é formada de uma maneira que não ocorre quando o composto terapêutico está ausente. Além do mais, os resultados indicam que um composto terapêutico pode ser formulado a concentrações clinicamente adequadas.

Tabela 2. Formulações Líquidas com Composto Terapêutico

Componentes				Temperatura			
				22°C		37°C	
Composto (mg)	Solvente (mL)	Adjuvante (mL)	Razão	Imediata	24 horas	Imediata	24 horas
500	0,5	1,0	1:2	HM	HM	HM	HM
600	0,5	1,0	1:2	HM	HM	HM	HM
500	0,5	4,5	1:9	HM	HM	HM	HM
600	0,5	4,5	1:9	HM	HM	HM	HM

IL, Camadas imiscíveis.
HM, Mistura homogênea.

Exemplo 2

Formulações Líquidas de Composição Farmacêutica

[00195] Este exemplo ilustra como produzir uma composição farmacêutica descrita aqui como uma formulação líquida.

[00196] Para preparar uma composição farmacêutica descrita aqui usando gemfibrozil, as formulações seguintes foram examinadas. Nesses

experimentos, 600 mg de gemfibrozil foram colocados em contato com diferentes volumes de etanol, como o solvente, aquecidos a 37°C, e a solução resultante foi então colocada em contato com diferentes volumes de óleo de linhaça, como o adjuvante, aquecida a 37°C (Tabela 3). Cada formulação foi avaliada para determinar se o etanol e óleo de linhaça formam ou não camadas imiscíveis, uma mistura homogênea clara, bem como se o gemfibrozil cristalizou fora da solução ou não. Os resultados são sumarizados na Tabela 3.

[00197] Como ibuprofeno no Exemplo 1 anterior, gemfibrozil permaneceu insolúvel no óleo sozinho e não dissolveu a um grau substancialmente mensurável. A formulação compreendendo 0,2 mL etanol foi incapaz de dissolver gemfibrozil completamente. Além do mais, embora a formulação compreendendo 0,3 mL de etanol tenha sido capaz de dissolver gemfibrozil, o composto terapêutico começou a cristalizar fora da solução em 3 horas e cristalização completa ocorreu em 48 horas. Todas as outras formulações testadas foram capazes de dissolver gemfibrozil e formar uma composição farmacêutica descrita aqui. Entretanto, somente a formulação compreendendo 0,5 mL de etanol pareceu como uma composição farmacêutica estável em que gemfibrozil permaneceu completamente dissolvido depois de três semanas.

Tabela 3. Formulações Líquidas com Composto Terapêutico

Componentes				Temperatura	
Composto (mg)	Solvente (mL)	Adjuvante (mL)	Razão	22°C	
				Imediata	3 semanas
600	0	1,0	—	IM	N/A
600	0,2	—	—	IM	N/A
600	0,3	0,6	1:2	CR	CR
600	0,4	0,4	1:1	HM	CR
600	0,4	0,8	1:2	HM	CR
600	0,5	1,0	1:2	HM	HM

HM, Mistura homogênea clara.
CR, Cristalização.
IM, Imiscível.

Exemplo 3

Formulações Líquidas de Composições farmacêuticas

[00198] Este exemplo ilustra como produzir uma composição farmacêutica descrita aqui como uma formulação líquida.

[00199] Para preparar uma composição farmacêutica líquida descrita aqui usando ibuprofeno, o método seguinte foi realizado. Cerca de 4 g de ibuprofeno foram colocados em contato com 3,6 mL de acetato de etila, como o solvente, e a solução resultante foi então colocada em contato com 76,4 mL de óleo de colza, como o adjuvante. A composição farmacêutica resultante teve uma razão solvente:adjuvante de cerca de 1:21. Esta composição farmacêutica foi então colocada em um frasco de base redonda e submetida a baixa pressão em um evaporador centrífugo. A temperatura foi mantida baixa e vaporização continuou a peso constante. O volume total perdido foi 3,65% do peso total. O líquido resultante não reteve mais o odor/sabor de acetato de etila característico, indicando que houve uma remoção substancial de acetato de etila da composição farmacêutica.

[00200] Para preparar uma composição farmacêutica líquida descrita aqui usando ibuprofeno, o método seguinte foi realizado. Cerca de 2 g de ibuprofeno foi colocada em contato com 1,2 mL de dietileno glicol monoetil éter (2-(2-etoxietóxi)etanol), como o solvente, 2,2 mL de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), um monolinoleato de glicerila, e 2,2 mL de óleo de colza, como os adjuvantes, e a mistura resultante foi então colocada em contato com 0,46 mL de isopropanol. A mistura foi adicionada em um vaso aquecido a cerca de 40°C a cerca de 50°C e agitada até todos os componentes da mistura dissolverem e então resfriada a cerca de 30°C. A composição farmacêutica resultante teve uma razão solvente:adjuvante de cerca de 1:3,67. Esta composição farmacêutica foi então aliquotada para produzir 10 cápsulas líquidas cada qual contendo cerca de 200 mg de ibuprofeno.

Exemplo 4

Formulação Sólida de Composição Farmacêutica

[00201] Este exemplo ilustra como produzir uma composição

farmacêutica descrita aqui como uma formulação sólida.

[00202] Uma vez que certos ácidos graxos são líquidos à temperatura ambiente, enquanto outros são sólidos, um exame do diferentes ácidos graxos foi experimentado em um esforço de avaliar o potencial de cada ácido graxo na fabricação de uma formulação sólida. Este entendimento permitiria o desenvolvimento de um amplo arranjo de formulação sólida ajustando as razões relativas de cada ácido graxo. Como um experimento inicial, ácido linolênico, ácido linoleico, ácido palmítico e ácido esteárico foram avaliados para avaliar se foi possível preparar uma composição farmacêutica descrita aqui que poderia ser formulada usando somente um desses ácidos graxos para ser um sólido ou semissólido a 22°C (condições de temperatura ambiente de simulação), mas funde em um líquido a 37°C (condições de temperatura do corpo interna de simulação depois da ingestão).

[00203] Quatro diferentes formulações de teste foram preparadas e avaliadas quanto a sua capacidade de formar uma formulação de dose sólida a 22°C e fundir em uma solução homogênea a 37°C sem formar uma suspensão (Tabela 4). A formulação 1 foi preparada dissolvendo 200 mg de ibuprofeno em 400 mg de mentol, e a solução resultante foi então misturada com 200 mg de ácido esteárico (Tm de cerca de 67 a 72°C) e aquecida a 60°C por 30 minutos para formar uma solução homogênea. A formulação 1 solidificou imediatamente mediante resfriamento a 22°C. A formulação 1 permaneceu um sólido mesmo após incubação a 37°C por toda a noite. A formulação 2 foi preparada dissolvendo 200 mg de ibuprofeno em 400 mg de mentol, e a solução resultante foi então misturada com 200 mg de ácido palmítico (T_m de cerca de 61 a 62°C) e aquecida a 60°C por 30 minutos para formar uma solução homogênea. A formulação 2 solidificou cerca de 1 hora depois do resfriamento a 22°C. Incubação a 37°C por toda a noite faz com que a formulação 2 se funda completamente em um líquido homogêneo claro. Entretanto, a formulação 2 solidificou novamente uma vez cerca de 1 hora

depois do resfriamento a 22°C. A formulação 3 foi preparada dissolvendo 200 mg de ibuprofeno em 400 mg de mentol, e a solução resultante foi então misturada com 200 mg de ácido linoleico (T_m de cerca de -5°C) e aquecida a 37°C por 2 horas para formar uma solução homogênea. A formulação 3 permaneceu um líquido, mesmo depois do resfriamento a 22°C por 72 horas. A formulação 4 foi preparada dissolvendo 200 mg de ibuprofeno em 400 mg de mentol, e a solução resultante foi então misturada com 200 mg de ácido linolênico (T_m de cerca de -11°C) e aquecida a 37°C por 2 horas para formar uma solução homogênea. A formulação 4 permaneceu um líquido, mesmo depois do resfriamento a 22°C por 72 horas.

Tabela 4. Formulações Sólidas com Composto Terapêutico

Componentes				**Temperatura**		
				22°C	**37°C**	
Composto (mg)	**Solvente (mg)**	**Adjuvante (mg)**	**Razão**	**Mediante Resfriamento**	**24 horas**	**72 horas**
200	400	200 (ácido esteárico)	2:1	Sólido	Sólido	—
200	400	200 (ácido palmítico)	2:1	Sólido	Líquido	—
200	400	200 (ácido linoleico)	2:1	Líquido	Líquido	Líquido
200	400	200 (ácido linolênico)	2:1	Líquido	Líquido	Líquido

[00204] Com base nesses dados, uma forma de dosagem sólida de uma composição farmacêutica descrita aqui pode ser produzida. Por exemplo, uma composição farmacêutica será formulada para ser sólida ou semissólida a 22°C, mas fundirá em uma solução clara adequada (e não uma suspensão) a 37°C (Tabela 5).

Tabela 5. Formulações Sólidas de Composições Farmacêuticas

Composto	600 mg de ibuprofeno
Solvente	500 mg de metanol
Adjuvante	2.000 mg de ácido palmítico
	2.000 mg de ácido esteárico
	250 mg de ácido linolênico
	250 mg de ácido linoleico
Razão	1:9
Volume	5 mL
Concentração	120 mg/mL

[00205] Para preparar uma composição farmacêutica sólida descrita aqui usando ibuprofeno, o método seguinte foi realizado. Cerca de 15 g de ibuprofeno foi colocada em contato com cerca de 9,0 mL de dietileno glicol

monoetil éter (2-(2-etoxietóxi)etanol), como o solvente, cerca de 33 g de GELUCIRE® 39/01 (Gattefosse), um sólido ceroso com um ponto de fusão entre 37°C a 41°C e compreendendo uma mistura de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados, como o adjuvante, e cerca de 3,6 mL de isopropanol. A mistura foi adicionada em um vaso aquecido a cerca de 40°C a cerca de 50°C e agitada até todos os componentes da mistura dissolverem, resfriada a cerca de 30°C, e então aliquotada vazando em moldes e resfriada à temperatura ambiente. A composição farmacêutica resultante teve uma razão solvente:adjuvante de cerca de 1:3,67. Esta composição farmacêutica produziu 75 comprimidos sólidos cada qual contendo cerca de 200 mg de ibuprofeno.

[00206] Para preparar uma composição farmacêutica sólida descrita aqui usando ibuprofeno, o método seguinte foi realizado. Cerca de 20 g de ibuprofeno foram colocados em contato com cerca de 12,0 mL de dietileno glicol monoetil éter (2-(2-etoxietóxi)etanol), como o solvente, cerca de 16 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), um sólido ceroso com um ponto de fusão entre 41°C a 45°C e compreendendo uma mistura de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados, e cerca de 16 g de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), um monolinoleato de glicerila, como o adjuvante, e cerca de 3,6 mL de isopropanol. A mistura foi adicionada em um vaso aquecido a cerca de 40°C a cerca de 50°C e agitada até todos os componentes da mistura dissolverem, resfriada a cerca de 30°C, e então aliquotada vazando em moldes e resfriada à temperatura ambiente. A composição farmacêutica resultante teve uma razão solvente:adjuvante de cerca de 1:267. Esta composição farmacêutica produziu 100 comprimidos sólidos cada qual contendo cerca de 200 mg de ibuprofeno.

[00207] Para preparar uma composição farmacêutica sólida descrita aqui usando ibuprofeno, o método seguinte foi realizado. Cerca de 80 g de ibuprofeno, cerca de 152 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), um sólido ceroso com um ponto de fusão entre 41°C a 45°C e compreendendo uma mistura de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados, e cerca de 72 mL de MAISINE®

35-1 (Gattefosse), um monolinoleato de glicerila, e cerca de 32 mL de PEG 400 foram adicionados em um vaso aquecido a cerca de 50°C a cerca de 60°C e agitados até todos os componentes da mistura dissolverem. A mistura aquecida é resfriada a cerca de 40°C, e então aliquotada vazando em moldes e resfriada à temperatura ambiente. Esta composição farmacêutica produziu 400 comprimidos sólidos cada qual contendo cerca de 200 mg de ibuprofeno.

[00208] Para preparar uma composição farmacêutica sólida descrita aqui usando ibuprofeno, o método seguinte foi realizado. Cerca de 1,1 g de sal de sódio de ibuprofeno, cerca de 1,9 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), um sólido ceroso com um ponto de fusão entre 41°C a 45°C e compreendendo uma mistura de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados, e cerca de 0,9 mL de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), um monolinoleato de glicerila, cerca de 0, 4 mL de PEG 400, e cerca de 0,3 mL de propileno glicol foram adicionados em um vaso aquecido a cerca de 50°C a cerca de 60°C e agitados até todos os componentes da mistura dissolverem. A mistura aquecida é resfriada a cerca de 40°C, e então aliquotada vazando em moldes e resfriada à temperatura ambiente. Esta composição farmacêutica produziu 5 comprimidos sólidos cada qual contendo cerca de 200 mg de ibuprofeno.

[00209] Para preparar uma composição farmacêutica sólida descrita aqui usando ibuprofeno, o método seguinte foi realizado. Cerca de 5 g de ácido livre de ibuprofeno, cerca de 5 g de sal de sódio de ibuprofeno, cerca de 3 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), um sólido ceroso com um ponto de fusão entre 41°C a 45°C e compreendendo uma mistura de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados, e cerca de 8 mL de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), um monolinoleato de glicerila, cerca de 3 mL de PEG 400, e cerca de 1 mL de propileno glicol foram adicionados em um vaso aquecido a cerca de 50°C a cerca de 60°C e agitados até todos os componentes da mistura dissolverem. A mistura aquecida é resfriada a cerca de 40°C, e então aliquotada vazando em moldes e resfriada à temperatura ambiente. Esta composição farmacêutica

produziu 50 comprimidos sólidos cada qual contendo cerca de 200 mg de ibuprofeno.

Exemplo 5

Formulação Semissólida de Composição Farmacêutica

[00210] Este exemplo ilustra como produzir uma composição farmacêutica descrita aqui como uma formulação semissólida adequada para administração tópica.

[00211] Para preparar uma composição farmacêutica semissólida descrita aqui usando ibuprofeno, o método seguinte foi realizado. Cerca de 1 g de ácido livre de ibuprofeno, cerca de 0,2 g de sal de sódio de ibuprofeno, cerca de 0,6 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), um sólido ceroso com um ponto de fusão entre 41°C a 45°C e compreendendo uma mistura de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados, e cerca de 1,6 mL de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), um monolinoleato de glicerila, cerca de 0,6 mL de PEG 400, e cerca de 0,15 mL de propileno glicol foram adicionados em um vaso aquecido a cerca de 50°C a cerca de 60°C e agitados até todos os componentes da mistura dissolverem. A mistura aquecida é resfriada à temperatura ambiente e aliquotada em um recipiente apropriado. Esta composição farmacêutica produziu um unguento semissólido com uma concentração de ibuprofeno que é cerca de 400 mg/mL.

[00212] Para preparar uma composição farmacêutica semissólida descrita aqui usando ibuprofeno, o método seguinte foi realizado. Cerca de 5 g de ácido livre de ibuprofeno, cerca de 5 g de sal de sódio de ibuprofeno, cerca de 3 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), um sólido ceroso com um ponto de fusão entre 41°C a 45°C e compreendendo uma mistura de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados, e cerca de 8 mL de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), um monolinoleato de glicerila, cerca de 3 mL de PEG 400, e cerca de 1 mL de propileno glicol foram adicionados em um vaso aquecido a cerca de 50°C a cerca de 60°C e agitados até todos os componentes da

mistura dissolverem. A mistura aquecida é resfriada à temperatura ambiente e aliquotada em um recipiente apropriado. Esta composição farmacêutica produziu um unguento semissólido com uma concentração de ibuprofeno que é cerca de 650 mg/mL.

Exemplo 6

Modelo Animal para Erosão Intestinal

[00213] Para avaliar se uma composição farmacêutica descrita aqui reduziu irritação gástrica, experimentos foram conduzidos usando um modelo murino de erosão intestinal.

[00214] Ratos Sprague-Dawley foram divididos em sete grupos experimentais contendo cinco animais cada qual. Depois de jejum por toda a noite, os animais foram desafiados com um dos sete diferentes tratamentos. Grupo A foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado com 1% de metilcelulose/0,5% de veículo polissorbato 80 somente. Grupo B foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado somente com veículo solvente/adjuvante (gavagem de 10% de etanol e 90% de óleo de linhaça). Grupo C foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado com 150 mg/kg de Aspirina. Grupo D foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado com 100 mg/kg de ibuprofeno suspenso em 1% de metilcelulose/0,5% de polissorbato 80. Grupo E foi o experimental grupo em que cada camundongo foi administrado com uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054-100) compreendendo 100 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de linhaça. Grupo F foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado com 100 mg/kg de ibuprofeno suspenso em 1% de metilcelulose/0,5% de polissorbato 80. Grupo G foi o experimental grupo em que cada camundongo foi administrado com uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054-200) compreendendo 200 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de linhaça. Animais foram sacrificados 4 horas

depois do tratamento e os estômagos foram examinados quanto ao grau de hemorragia e gravidade de lesões erosivas da mucosa. Irritação gástrica foi pontuada da maneira a seguir: 0, sem lesões; 1, hiperemia; 2, uma ou duas lesões leves; 3, mais de duas lesões leves ou lesões graves; e 4, lesões muito graves. Uma pontuação de 50% ou mais relativa ao Grupo C (grupo controle tratado com aspirina), que foi estabelecida a 100%, foi considerada uma pontuação positiva para irritação gástrica.

[00215] Resultados são mostrados na Tabela 6, o Grupo D (100 mg/kg de grupo controle tratado com ibuprofeno) e Grupo F (200 mg/kg de grupo controle tratado com ibuprofeno) produziram lesões gástricas que foram 75% e 95%, respectivamente, graves como aquelas induzidas pelo Grupo C (grupo controle tratado com aspirina). Entretanto, o Grupo E (grupo experimental tratado com BC1054-100) e Grupo G (grupo experimental tratado com BC1054-200) produziram lesões gástricas que foram 20% e 40%, respectivamente, tão graves quanto aquelas associadas com o Grupo C (grupo controle tratado com aspirina). Esses resultados demonstram que uma composição farmacêutica descrita aqui reduziu a extensão na qual um composto terapêutico pode causar lesões na mucosa e causar irritação gástrica.

Tabela 6. Resultados do Ensaio de Erosão Intestinal

Grupo	**Pontuação de Ulceração Média**	**% de Erosão de Aspirina**
A	0	0
B	0	0
C	4	(100)
D	3	75[1]
E	0,8	20
F	3,8	95[1]
G	1,6	40

[1] Pontuação positiva para erosão gástrica.

Exemplo 7

Modelo Animal para uma Inflamação Respiratória

[00216] Para avaliar a efetividade de uma composição farmacêutica

descrita aqui no tratamento de uma inflamação respiratória, experimentos foram conduzidos usando um modelo murino de influenza viralmente induzida.

[00217] Camundongos fêmeas C57BLK/6 (de 6-7 semanas de idade) foram divididos em três grupos experimentais contendo dez animais cada qual. No dia 1, animais receberam uma dose letal intranasal (50 μL total, 25 μL/nostril) de Influenza A/PR/8/34 sob anestesia induzida por halotano. No dia 3, após o desafio com o vírus, os animais receberam um dos três tratamentos. Grupo A foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado com 335,6 μg de ibuprofeno dissolvidos em 10 μL de DMSO (sem adjuvante). Grupo B foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado somente com veículo solvente/adjuvante (gavagem de 10% de etanol e 90% de óleo de linhaça). Grupo C foi o grupo experimental em que cada camundongo foi administrado com uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054) compreendendo 335,6 μg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de linhaça. Uma dose de 335,6 μg de ibuprofeno no camundongo é equivalente a 20 mg/kg/dia, ou 1.200 mg/dia para um humano (a dose padrão máxima para ibuprofeno). Animais foram pesados e monitorados quanto aos sinais de infecção diariamente até o dia 6 quando todos os animais foram refugados. Figura 1 mostra claramente que administração oral do somente veículo solvente/adjuvante (Grupo B) teve uma taxa de mortalidade de 80% e que administração oral de ibuprofeno somente (Grupo A) exibiu uma taxa de mortalidade de 60%. Entretanto, uma administração oral única de BC1054 reduziu a taxa de mortalidade para somente 20%.

[00218] Para determinação de níveis de IL-10 e IL-4, um ELISA foi realizado usando uma placa de 96 poços revestida com um anticorpo de captura para IL-10 ou IL-4. Pulmões coletados dos camundongos refugados foram homogeneizados a 4°C, e os sobrenadantes coletados e armazenados a -

70°C até o necessário. Amostras coletadas foram vortexadas por 30 segundos imediatamente antes de adicionar na placa ELISA. Diluições em série foram realizadas na placa tanto com a amostra quanto como os padrões pipetando 60 µL de diluente do ensaio em cada poço. A placa foi vedada e incubada por 2 horas à temperatura ambiente. Para IL-4, 60 µL de detector funcional foi adicionado (Detection Anticorpo + SAv-HRP reagente) a cada qual poço. A placa foi vedada e incubada por 1 hora à temperatura ambiente. Para IL-10, 60 µL de anticorpo de detecção foram diluídos em diluente do ensaio em cada poço. Placas foram lavadas e 60 µL de enzima SAv-HRP foi diluído em diluente do ensaio e adicionados na placa. A placa foi vedada e incubada por 20 minutos à temperatura ambiente. Placas foram então lavadas dez vezes. 60 µL de solução substrato foram adicionados a cada poço e a placa foi incubada por 30 minutos à temperatura ambiente no escuro. 60 µL de solução de parada foram adicionados em cada poço e absorbância foi lida a 450 nm. Concentrações de IL-10 e IL-4 foram expressas como pg/mg de tecido do pulmão. Esses resultados indicam que uma composição farmacêutica descrita aqui foi efetiva no tratamento de uma inflamação respiratória.

[00219] Resultados mostram que animais dos controles do Grupo A (grupo controle tratado com ibuprofeno) e Grupo B (grupo controle tratado com veículo solvente/adjuvante) exibiram 2.600 pg/mg e 2.000 pg/mg de IL-10, respectivamente (FIG. 2A). Entretanto, o Grupo C (grupo experimental tratado com BC1054) revelou uma concentração de IL-10 de 6.000 pg/mg, 3 maior que aquela vista nos animais de controle. Esses resultados também mostram que animais dos controles do Grupo A (grupo controle tratado com ibuprofeno) e Grupo B (grupo controle tratado com veículo solvente/adjuvante) exibiram 6.900 pg/mg e 5.400 pg/mg de IL-4, respectivamente, enquanto Grupo C (grupo experimental tratado com BC1054) exibiu uma concentração deIL-4 de 8.300 pg/mg (FIG. 2B). Tomados juntos, aumento sinergístico nos níveis de IL-10 e/ou o aumento nos

níveis de IL-4 sugerem que pelo menos parte da eficácia observada para BC1054 foi induzindo uma mudança de uma resposta Th1 para Th2.

[00220] Experimentos adicionais foram feitos para determinar adicionalmente quais tipos de células foram estimulados para liberar citocinas mediante administração de um BC1054. Camundongos fêmeas C57BLK/6 (de 6-7 semanas de idade) foram divididos em três grupos experimentais contendo dez animais cada qual. No dia 1, animais receberam uma dose letal intranasal (50 μL total, 25 μL/nostril) de Influenza H1N1 sob anestesia induzida por halotano. No dia 3, após o desafio com o vírus, os animais receberam um dos três tratamentos. Grupo A foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado com 335,6 μg de ibuprofeno dissolvidos em 10 μL de DMSO (sem adjuvante). Grupo B foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado somente com veículo solvente/adjuvante (gavagem de 10% de etanol e 90% de óleo de linhaça) (no ibuprofeno). Grupo C foi o grupo experimental em que cada camundongo foi administrado com uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054) compreendendo 335,6 μg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de linhaça. Pulmões coletados de camundongos infectados foram homogeneizados a 4°C, e os sobrenadantes coletados, armazenados, e níveis de IL-10, TNFα e IFNγ medidos usando um ELISA.

[00221] Os resultados mostram que animais do Grupo A (grupo controle tratado com ibuprofeno) e Grupo C (grupo experimental tratado com BC1054) exibiram maiores níveis de IL-10 (FIG. 3A). Entretanto, esses aumentos de IL-10 foram associados com muito diferentes efeitos farmacodinâmicos, e o padrão de redução de citocina pró-inflamatória destaca a fonte do IL-10 e sua relevância no efeito na sobrevivência. Por exemplo, TNFα (que é citocina relacionada a macrófago) não foi tão notadamente inibida (FIG. 3B) em animais do Grupo A (grupo controle tratado com ibuprofeno), ao passo que os níveis de IFNγ (que é uma citocina derivada de

linfócito) foram notadamente menores nesse grupo quando comparado com animais do Grupo C (grupo experimental tratado com BC1054) (FIG. 3C). Este padrão de liberação de citocina foi associado com um resultado fraco. Entretanto, em animais do Grupo C (grupo experimental tratado com BC1054), níveis de TNFα foram notadamente menores (FIG. 3B), enquanto níveis de IFNγ basicamente não foram afetados (FIG. 3C). Isto demonstra que uma composição farmacêutica descrita aqui mostra um efeito protetor na H1N1 letalmente induzida, em parte através de níveis de IL-10 derivados de macrófago em vez de IL10 derivados de linfócito.

Exemplo 8

Modelo Animal para Doença Inflamatória Intestinal

[00222] Para avaliar a efetividade de uma composição farmacêutica descrita aqui no tratamento de uma doença inflamatória intestinal, experimentos foram conduzidos usando um modelo murino de colite induzida por TBS.

[00223] Camundongos machos C57BI/6 (de 6-7 semanas de idade) foram divididos em sete grupos experimentais contendo pelo menos dez animais cada qual. No dia 0, colite foi induzida em camundongos dos Grupos B-G por administração intrarretal de 100 μL de TNBS (4 mg) em 50% de etanol sob anestesia de isoflurano. Animais foram dosados tanto uma vez quanto três vezes ao dia do dia 1 ao dia 5 com um dos sete diferentes tratamentos. Grupo A foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado somente com veículo etanol. Grupo B foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado com 1% de veículo metilcelulose somente. Grupo C foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado somente com veículo solvente/adjuvante (gavagem de 10% de etanol e 90% de óleo de linhaça). Grupo D foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado com 3 mg/kg de Prednisolona. Grupo E foi um controle em que cada camundongo foi oralmente

administrado com 20 mg/kg de ibuprofeno suspenso em 1% de metilcelulose (1 mL/kg) (sem adjuvante). Grupo F foi o grupo experimental em que cada camundongo foi administrado com uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054-20) compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de linhaça. Grupo G foi o grupo experimental em que cada camundongo foi administrado com uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054-30) compreendendo 30 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de linhaça. Todos os animais foram pesados diariamente e avaliados visualmente quanto a presença de diarreia e/ou sangue nas fezes. No dia 3 e no dia 5 gravidade de colite foi avaliada em todos os animais usando vídeo endoscopia, onde imagens foram tomadas e gravidade de colite pontuada visualmente por um observador cego em uma escala de 0 a 4 da maneira a seguir: 0, normal; 1, perda de vascularidade; 2, perda de vascularidade e friabilidade; 3, friabilidade e erosões; e 4, ulcerações e hemorragia. Após endoscopia no dia 5, animais foram sacrificados e o cólon removido e seu comprimento e peso medidos. Amostras de soro foram obtidas e o cólon foi fixo em 10% de formalina. Uma peça adicional de tecido do cólon foi coletada, pesada, e congelada rápido em nitrogênio líquido.

[00224] Resultados desses experimentos são mostrados na Tabela 7. Grupo B (grupo controle tratado com TNBS) mostraram uma diferença estatisticamente significante na mudança no peso médio quando comparado com o Grupo A (grupo controle de etanol não tratado), todas as outras comparações de grupo não mostraram nenhuma diferença na mudança no peso médio. Grupo B (grupo controle tratado com TNBS) mostrou uma diminuição estatisticamente significante no comprimento de cólon médio quando comparado com o Grupo A (grupo controle de etanol não tratado). Adicionalmente, o Grupo D (grupo controle tratado com Prednisolona), o Grupo F (grupo experimental tratado com BC1054-20), e Grupo G (grupo experimental tratado com BC1054-30) todos mostraram um aumento

estatisticamente significante no comprimento de cólon médio quando comparados com o Grupo B (grupo controle tratado com TNBS). Embora o Grupo B (grupo controle tratado com TNBS) tenha mostrado um aumento estatisticamente significante em peso de cólon médio quando comparado com o Grupo A (grupo controle de etanol não tratado), todas as outras comparações de grupo não mostraram nenhuma diferença em peso de cólon médio. Com relação à pontuação de colite de endoscopia, o Grupo D (grupo controle tratado com Prednisolona) mostrou menores pontuações de colite média estatisticamente significantes tanto no dia 3 quanto no dia 5 quando comparado com o Grupo B (grupo controle tratado com TNBS). De uma maneira similar, tanto o Grupo F (grupo experimental tratado com BC1054-20) quanto o Grupo G (grupo experimental tratado com BC1054-30) mostrou menores pontuações de colite média estatisticamente significantes no dia 5 quando comparado com o Grupo B (grupo controle tratado com TNBS). Esses resultados indicam que uma composição farmacêutica descrita aqui foi efetiva no tratamento de uma doença inflamatória intestinal.

Tabela 7. Resultados de Doença Inflamatória Intestinal

Grupo	Peso de Animal Médio	Cólon Comprimento Médio	Peso do Cólon Médio	Pontuação de Gravidade de Colite de Endoscopia	
				Dia 3	Dia 5
A	23,93 g	8,5 cm	215 mg	0,2	0
B	21,98 g[1]	7,3 cm[2]	295 mg[6]	3,1	2,7
C	23,64 g	7,8 cm	239 mg	2,9	2,4
D	23,33 g	8,4 cm[3]	267 mg	2,3[7]	1,7[8]
E	23,82 g	7,9 cm	267 mg	2,7	2,2
F	23,69 g	8,4 cm[4]	258 mg	2,6	1,9[9]
G	24,25 g	7,9 cm[5]	284 mg	2,4	1,4[10]

[1] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo A (p = 0,029).
[2] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo A (p = 0,001).
[3] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo B (p = 0,001).
[4] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo B (p = 0,001).
[5] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo B (p = 0,034).
[6] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo A (p = 0,009).
[7] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo B (p = 0,005).
[8] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo B (p = 0,002).
[9] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo B (p = 0,045).
[10] Diferença estatisticamente significante comparada com o Grupo B (p = 0,002).

Exemplo 9

Modelo Animal para uma Artrite Sistêmica

[00225] Para avaliar a efetividade de uma composição farmacêutica descrita aqui no tratamento de artrite, experimentos foram conduzidos usando um modelo murino de artrite induzida por anticorpo de α-colágeno que mimetiza uma artrite sistêmica tipo artrite reumática.

[00226] Camundongos BALB/c machos foram divididos em oito grupos, cada qual contendo 10 animais. Para induzir sintomas artríticos, camundongos de todos os oito grupos foram intravenosamente injetados com 200 μL de uma solução de anticorpo compreendendo um coquetel de quatro anticorpos monoclonais de α-colágeno II de 2 mg (ARTHRITOMAB™, MD Biosciences) no dia 0 do estudo (começo do estudo), seguido por uma injeção intraperitoneal de 200 μL de uma solução compreendendo 50 μg de lipopolissacarídeo (LPS) no dia 3. Do dia 3 e diariamente até o dia 8 e em seguida nos dias 10 e 12, espessura da pata (pletismografia) e pontuações de artrite foram obtidas. Os mesmos animais foram também tratados diariamente dos dias 0 ao dia 11, os animais receberam um dos seis tratamentos. Grupo A foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado somente com veículo salina tamponada com fosfato (PBS). Grupo B foi um controle em que cada camundongo foi intraperitonealmente administrado com 10 mg/kg de etanercept (ENBREL®, Waindah) em PBS. Grupo C foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado com 1% de veículo metilcelulose somente. Grupo D foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado 40 mg/kg de ibuprofeno suspenso em 1% de metilcelulose (1 mL/kg) (sem adjuvante). Grupo E foi um controle em que cada camundongo foi oralmente administrado somente com veículo solvente/adjuvante (gavagem de 10% de etanol e 90% de óleo de linhaça). Grupo F foi o grupo experimental em que cada camundongo foi oralmente administrado uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054-20) compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de linhaça. Grupo G foi o grupo experimental em que cada camundongo foi

oralmente administrado uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054-30) compreendendo 30 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de linhaça. Por todo o experimento (12 dias), animais foram verificados diariamente quanto aos sinais clínicos (observações gerais da saúde do animal) e pesos corpóreos. Pontuações de artrite totais são determinadas somando as pontuações de artrite de patas individuais usando os seguintes graus: 0 = sem sinais de artrite, 1 = vermelhidão e inchaço brandos mas definidos do tornozelo/pulso ou vermelhidão ou inchaço aparentes limitados para dígitos individuais, indiferente do número de dedos afetados, 2 = vermelhidão e inchaço moderados a grave do tornozelo/pulso, 3 = vermelhidão e inchaço de toda a pata incluindo dedos, 4 = membro maximamente inflamado com envolvimento de múltiplas juntas.

[00227] Os resultados deste experimento são mostrados na FIG. 4. Conforme esperado, animais do Grupo B (grupo controle tratado com etanercept) mostrou os melhores resultados, com as menores espessuras da pata a cerca de 1,6 mm no dia 12. As duas composições farmacêuticas, animais do Grupo F (grupo experimental tratado com BC1054-20) e Grupo G (grupo experimental tratado com BC1054-30) exibiram os seguintes melhores resultados, com camundongos do Grupo G produzindo uma espessura da pata de somente 1,7 mm, e camundongos do Grupo F produzindo uma espessura da pata de cerca de 1,73 mm. Os animais do Grupo A de controle negativo (grupo controle tratado com veículo PBS), o Grupo C (grupo controle tratado com veículo metoxicelulose), e Grupo E (grupo controle tratado com veículo solvente/adjuvante), bem como Grupo D (grupo controle tratado com ibuprofeno) desempenharam de forma significativamente pior com espessuras da pata de 1,9 mm e com relação a quando comparados com animais do Grupo F e Grupo G. Esses resultados indicam que uma composição farmacêutica descrita aqui foi efetiva no tratamento de uma artrite.

Exemplo 10

Modelo Animal para uma Artrite Sistêmica

[00228] Para avaliar a efetividade de uma composição farmacêutica descrita aqui no tratamento de artrite, experimentos foram conduzidos usando um modelo murino de artrite induzida por anticorpo de α-colágeno que mimetiza uma artrite sistêmica tipo artrite reumática.

[00229] Camundongos BALB/c machos foram divididos em oito grupos, cada qual contendo 10 animais. Para induzir sintomas artríticos, camundongos de todos os oito grupos foram intravenosamente injetados com 200 μL de uma solução de anticorpo compreendendo um coquetel de quatro anticorpos monoclonais de α-colágeno II de 2 mg (ARTHRITOMAB™, MD Biosciences) no dia 0 do estudo (começo do estudo), seguido por uma injeção intraperitoneal de 200 μL de uma solução contendo 100 μg de lipopolissacarídeo (LPS) no dia 3 do estudo. Cada grupo foi submetido diariamente a um tratamento de controle ou teste administrado do dia 0-11 da maneira a seguir: camundongos do Grupo 1 (1M) foram tratados oralmente com uma preparação de veículo contendo 1% de metil celulose administrada três vezes ao dia; camundongos do Grupo 2 (2M) foram tratados intraperitonealmente com uma preparação de controle positivo contendo 10 mg/kg de etanercept (ENBREL®, Waindah) administrada uma vez por dia; camundongos do Grupo 3 (3M) foram tratados oralmente com uma formulação líquida de teste de 20 mg/kg compreendendo ibuprofeno e óleo de colza (BC1054 LF-RO) administrada uma vez por dia; camundongos do Grupo 4 (4M) foram tratados oralmente com uma formulação líquida de teste de 20 mg/kg compreendendo ibuprofeno e óleo de colza (BC1054 LF-RO) administrada três vezes ao dia; camundongos do Grupo 5 (5M) foram tratados oralmente com uma formulação líquida de teste de 20 mg/kg compreendendo ibuprofeno e um monolinoleato de glicerila (MAISINE® 35-1, Gattefosse) (BC1054 LF-MA) administrada três vezes ao dia; camundongos do Grupo 6 (6M) foram tratados oralmente com uma formulação sólida de teste de 20

mg/kg compreendendo ibuprofeno e óleo de theobroma (BC1054 LF-TO) administrada três vezes ao dia; camundongos do Grupo 7 (7M) foram tratados oralmente com uma preparação de controle 1 compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno administrada três vezes ao dia; e camundongos do Grupo 8 (8M) foram tratados oralmente com uma formulação sólida de teste de 20 mg/kg compreendendo ibuprofeno e um sólido ceroso com um ponto de fusão entre 37°C a 41°C e compreendendo uma mistura de triglicerídeos C_{10}-C_{18} saturados (GELUCIRE® 39/01, Gattefosse) (BC1054 LF-GE) administrada três vezes ao dia (Tabela 8). A dose administrada foi calculada com base na suposição de que cada animal pesava, em média, 20 g. Um volume fixo de 100 μL foi administrado em cada camundongo, exceto aqueles animais recebendo o controle positivo (2M) foram administrados com 200 μL.

Tabela 8. Constituição de Grupos de Teste e Níveis de Dose

Grupo	Tamanho	Tratamento	Dose	Volume	Via	Regime
1M	10	Veículo	N/A	5 mL/kg	PO	Três vezes diariamente
2M	10	Etanercept	10 mg/kg	10 mL/kg	IP	Uma vez ao dia
3M	10	BC1054 LF-RO	20 mg/kg	5 mL/kg	PO	Uma vez ao dia
4M	10	BC1054 LF-RO	20 mg/kg	5 mL/kg	PO	Três vezes diariamente
5M	10	BC1054 LF-MA	20 mg/kg	5 mL/kg	PO	Três vezes diariamente
6M	10	BC1054 SF-TO	20 mg/kg	5 mL/kg	PO	Três vezes diariamente
7M	10	Ibuprofeno	20 mg/kg	5 mL/kg	PO	Três vezes diariamente
8M	10	BC1054 SF-GE	20 mg/kg	5 mL/kg	PO	Três vezes diariamente

IP = Intraperitoneal
PO = Per Os
N/A = Não aplicável

[00230] Desenvolvimento artrítico e exames clínicos foram monitorados em todos os camundongos no dia 0 do estudo logo antes de indução de artrite e subsequentemente nos dias do estudo 3-7, 9, 10 e 12 (término do estudo). Para avaliar desenvolvimento artrítico, foram feitas medições tanto da pontuação de artrite quanto espessura da pata (pletismografia). A pontuação de artrite foi baseada em avaliação visual de reações de artrite usando uma escala de 0 a 4 em ordem ascendente de

gravidade com Grau 0 indicando sem reação de artrite; Grau 1 indicando vermelhidão e inchaço brandos, mas definidos, do tornozelo/pulso ou vermelhidão e inchaço aparentes limitados para dígitos individuais, indiferente do número de dedos afetados; Grau 2 indicando vermelhidão e inchaço moderados a grave do tornozelo/pulso; Grau 3 indicando vermelhidão e inchaço de toda a pata incluindo dedos; e Grau 4 indicando membro maximamente inflamado com envolvimento de múltiplas juntas. Espessura da pata foi medida tanto para as patas traseiras logo acima da almofada da pata quanto abaixo do calcâneo usando um calibrador (Kroeplina, Munich, Alemanha). Valores médios para medições de espessura da pata foram determinados, e foram apropriados, análise dos dados por ANOVA com análise Tukey post hoc foi aplicada para determinar significância de efeitos do tratamento.

[00231] Exames clínicos incluíram mudanças no peso corpóreo, condição de pele, pelo, olhos, membranas da mucosa, ocorrência de secreções e excreções (por exemplo, diarreia), e atividade autônoma (por exemplo, lacrimejamento, salivação, piloereção, tamanho da pupila, padrão respiratório não usual). Mudanças na andadura, postura e resposta a manipulação, bem como a presença de comportamento bizarro, tremores, convulsões, sono e coma foram também notadas. Soro foi coletado no término do estudo.

[00232] Incidência de artrite aumentou em todos os grupos do dia 3. Em animais do Grupo 1M incidência atingiu o pico no dia 7 com 9/10 animais mostrando reações de artrite que permaneceram relativamente constantes até o fim do estudo. Em camundongos do Grupo 2M tratados com etanercept, incidência atingiu o pico no dia 6 em 9/10 animais mostrando sinais, mas diminuiu para 1/10 no dia 12. A incidência de pico de artrite em animais do Grupo 3M e Grupo 4M recebendo BC1054 LS-RO uma vez ou três vezes ao dia foi no dia 7 (9/10 e 7/10 animais, respectivamente), e isto diminuiu para 4/10 camundongos em ambos os grupos no dia 12. A incidência de artrite

atingiu o pico no dia 6 nos animais do Grupo 5M recebendo BC1054 LS-MA com 8/10 animais afetados, e a incidência oscilou entre 6 e 8 animais pontuando até o fim do estudo. No dia 6, 9/10 animais apresentaram com artrite em animais do Grupo 6M recebendo BC1054 SF-TO, mas isso também oscilou e finalizou em 7/10 no dia 12. No Grupo 7M tratado com ibuprofeno, o pico de incidência de artrite foi registrado no dia 6 com 8/10 animais afetados, e isto permaneceu relativamente constante até o término do estudo. Camundongos do Grupo 8M recebendo um BC1054 LS-GE exibiram incidência de pico no dia 6 com 9/10 animais apresentando sinais de artrite, mas isto diminuiu para 4/10 no dia 12.

[00233] Sinais clínicos associados com administração de LPS desenvolveram em todos os grupos após intensificação de LPS no dia 3. Esses desapareceram em todos os grupos no dia 12. Não ocorreu nenhuma mortalidade durante este estudo ou diferenças significativas em peso corpóreo entre o grupo tratado com veículo e grupos tratados com itens de teste.

[00234] Os resultados de espessura média de pata são dados na Tabela 9. Espessura média da pata traseira em animais do Grupo 1M (tratados com veículo) foi 1,72 ± 0,01 no dia 0. Espessura aumentou e atingiu o pico no dia 9 a 2,33 ± 0,15, e finalizou a 2,17 ± 0,11 no dia 12. Em camundongos do Grupo 2M tratados com etanercept, espessura média da pata traseira começou a 1,70 ± 0,02 no dia 0. Este aumento atinge o pico a 1,89 ± 0,05 no dia 6 antes de diminuir de volta a 1,77 ± 0,02 no dia 12. Tratamento com Etanercept resultou em volume da pata significativamente menor comparado com os camundongos de controle positivo nos dias 9, 10 e 12. No Grupo 3M, que recebeu BC1054 LS-RO uma vez por dia, espessura da pata traseira foi 1,71 ± 0,02 no dia 0. No dia 7 o inchaço neste grupo atingiu o pico a 1,89 ± 0,05 onde ele permaneceu relativamente constante em seguida. Houve reduções significantes no inchaço médio de pata nos dias 6 e 9 após administração de BC1054 LS-RO. A espessura média da pata traseira no Grupo 4M, que

recebeu BC1054 LS-RO três vezes ao dia, aumentou para 1,97 ± 0,08 no dia 10 (de 1,70 ± 0,003 no dia 0), a partir do dia 10 o volume das patas permaneceu relativo constante até o fim do estudo. BC1054 LS-RO três vezes ao dia resultou em espessura média da pata significativamente reduzida comparado com camundongos tratados com veículo (Grupo 1M) nos dias 6, 7 e 9. Camundongos do Grupo 5M tratados com BC1054 LS-MA tiveram pico do volume da pata no dia 7 (1,97 ± 0,05 de 1,69 ± 0,02 no dia 0), este grupo teve medições significativamente reduzidas no dia 6 e dia 9 quando comparado com os animais do Grupo 1M tratados com veículo. Em animais do Grupo 6M tratado com BC1054 LS-TO, espessura média da pata traseira começou a 1,74 ± 0,01 no dia 0. Isto aumentou para um pico de 2,05 ± 0,10 no dia 7 antes de diminuir de volta para 1,94 ± 0,06 no dia 12. Não foi registrada nenhuma diferença significativa entre animais tratados com BC1054 LS-TO (Grupo 6M) e aqueles tratados com controle veículo (Grupo 1M). No grupo que recebeu Ibuprofeno (Grupo 7M), espessura da pata traseira foi 1,71 ± 0,02 no dia 0. No dia 7 o inchaço neste grupo atingiu o pico a 2,15 ± 0,10 antes de diminuir para 2,02 ±0,08 no dia 12. Não foi observada nenhuma diferença significativa quando este grupo foi comparado com o grupo 1M de controle veículo. Animais do Grupo 8M tratados com BC1054 LS-GE exibiram um ligeiro aumento na espessura da pata traseira de 1,72 ± 0,02 no dia 0 a 1,85 ± 0,06 no dia 7, isto permaneceu relativamente constante finalizando a 1,77 ± 0,003 no dia 12. Administração de BC1054 LS-GE resultou em inchaço da pata significativamente reduzido em animais (Grupo 8M) comparado com controles veículos (Grupo 1M) nos dias 6, 7, 9, 10 e 12.

Tabela 9. Espessura Média da Pata Traseira

Grupo	N	Tratamento	Espessura Média da Pata Traseira (mm)								
			0	3	4	5	6	7	9	10	12
1M	10	Veículo	1,72± 0,01	1,72± 0,02	1,63± 0,02	1,69± 0,02	2,03± 0,09	2,26± 0,13	2,33± 0,15	2,32± 0,15	2,17± 0,11
2M	10	Etanercept	1,70± 0,02	1,73± 0,03	1,64± 0,02	1,63± 0,02	1,89± 0,05	1,95± 0,04	1,88± 0,03*	1,80± 0,04*	1,77± 0,02*
3M	10	BC1054 LF-RO	1,71± 0,02	1,75± 0,02	1,68± 0,02	1,71± 0,03	1,78± 0,03*	1,89± 0,05	1,91± 0,08*	1,94± 0,10	1,90± 0,08

4M	10	BC1054 LF-RO	1,70± 0,03	1,70± 0,01	1,61± 0,02	1,65± 0,03	1,75± 0,03*	1,89± 0,07*	1,91± 0,09*	1,97± 0,08	1,93± 0,07
5M	10	BC1054 LF-MA	1,69± 0,02	1,73± 0,02	1,66± 0,02	1,67± 0,02	1,79± 0,04*	1,97± 0,05	1,92± 0,06*	1,89± 0,07	1,91± 0,06
6M	10	BC1054 SF-TO	1,74± 0,01	1,72± 0,03	1,64± 0,01	1,70± 0,03	1,91± 0,06	2,05± 0,10	1,89± 0,09	1,99± 0,07	1,94± 0,06
7M	10	Ibuprofeno	1,71± 0,02	1,72± 0,01	1,64± 0,02	1,71± 0,02	1,90± 0,05	2,15± 0,10	2,08± 0,11	2,07± 0,11	2,02± 0,08
8M	10	BC1054 SF-GE	1,72± 0,02	1,71± 0,02	1,63± 0,01	1,67± 0,03	1,78± 0,03*	1,85± 0,06*	1,73± 0,04*	1,83± 0,03*	1,77± 0,03*

[00235] Em vista das descobertas anteriores, atividade antiartrítica significante foi observada nos animais do Grupo 3M recebendo uma vez por dia administração de BC1054 LS-RO, animais do Grupo 4M recebendo três vezes ao dia administração de BC1054 LS-RO, animais do Grupo 5M recebendo três vezes ao dia administração de BC1054 LS-MA, e animais do Grupo 8M recebendo três vezes ao dia administração de BC1054SF-GE.

Exemplo 11

Estudos do Caso para o Tratamento de Inflamação Crônica

[00236] Uma mulher com 47 anos de idade diagnosticada com artrite reativa em um joelho foi tratada com uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054) compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de colza (1.200 mg uid) observou-se por um período de 3 dias que o inchaço e dor começaram a diminuir depois de 1 dia e foi completamente melhor depois de 3 dias. Tratamento com ibuprofeno padrão ineficaz cessou subsequentemente. Nos 3 meses subsequentes, não foi observado nenhum sinal de artrite reativa.

[00237] Um macho com 50 anos de idade foi diagnosticado com um tornozelo cronicamente inflamado depois uma fratura de Maisonneuve no tornozelo. O paciente ficou tomando codeína 30 mg com paracetamol 500 mg bid, junto com diclofenaco 10 mg tid por 8 meses para controlar dor. Ele tomou uma composição farmacêutica em um curso de 5 dias descrita aqui (BC1054) compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de colza (600 mg bid) e depois de 2 dias ele reportou uma melhoria significante em sua dor, e então depois de 3 dias ele reportou que a dor foi

completamente controlada. Ele cessou subsequentemente a codeína, paracetamol e diclofenaco, e depois de 2 meses o paciente está ainda sem dor.

[00238] Uma mulher com 33 anos de idade diagnosticada com eczema relacionado a estresse, teve um episódio agudo de eczema moderado nos braços e peito. Uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054) compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de colza (1.200 mg uid) foi administrada por 7 dias. Depois de um par de horas a lesão parou de coçar, depois de 1 dia uma notável melhoria no inchaço da lesão foi reportada. 2 a 3 dias mais tarde o eritema das lesões de eczema resolveu e depois de 7 dias as lesões desapareceram completamente. Antigamente o paciente usava emolientes e cremes de hidrocortisona, que tornavam as lesões piores e frequentemente levariam a um curso de antibióticos. O paciente comentou que sua resposta ao tratamento com BC1054 foi rápida e completa, e teve uma melhoria notável em terapias previamente farmacológicas.

[00239] Um macho com 85 anos de idade diagnosticado com osteoartrite reativa, com inchaço acentuado e dor grave em ambos os joelhos. Por 1 ano, o paciente foi prescrito com Prednisolona e NSAIDs para controlar artrite, sem nenhum efeito. Além disso, o paciente tomou glucosamino diariamente. Apesar de intervenção farmacológica considerável, o paciente passou por um episódio regularmente que resultou em restrição considerável de mobilidade. Foi dada ao paciente uma composição farmacêutica descrita aqui em um curso de 10 dias (BC1054) compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de colza (400 mg tid) e ele passou por uma melhoria apreciável por dia 3 e uma resolução completa depois do término do curso. O paciente reportou que sua mobilidade retornou ao normal e ele permaneceu em remissão no exame de 1 mês.

[00240] Um macho com 38 anos de idade com osteoartrite reativa em 1 joelho, por 6 meses (dor e inchaço). Neste período, o paciente passou por um

espectro compreensivo de terapias farmacológicas: prednisolona, Humira e sulfasalazina, juntamente com NSAIDs para controlar dor. Somente a sulfasalazina teve algum efeito apreciável, entretanto o paciente não gostou de seus efeitos colaterais, assim pediu para suspender a sulfasalazina. Depois de 2 semanas sem sulfasalazina, o paciente passou por um episódio agudo da artrite reativa e começou uma composição farmacêutica descrita aqui em um curso de 4 dias (BC1054) compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de colza (600 mg bid), que passam por remissão completa da artrite. Depois de 2 semanas de sem droga, a artrite começou a ter episódio agudo novamente e o paciente foi colocado em um outro tratamento de BC1054 de 4 dias, novamente que passam por remissão completa. Desta vez a artrite passou por um episódio novamente 1 semana mais tarde. Para levar isto em conta, foi dado ao paciente um curso final de 10 dias de BC1054. Subsequentemente, a artrite permaneceu em remissão por 11 meses, pelo último exame.

[00241] Um macho com 49 anos de idade diagnosticado com hipercolesterolemia (LDL de 4,35 mmol/L) foi colocado em uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054) compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de colza (600 mg bid) por 7 dias. Depois de 5 dias de tratamento os níveis de LDL do paciente normalizaram a 3,89 mmol/L. A normalização de nível de LDL persistiu por 2 meses os depois da interrupção da dosagem de BC1054, conforme determinado no último exame.

[00242] A um macho com 60 anos de idade recém diagnosticado com hipercolesterolemia (LDL de 4,31 mmol/L) foi dado um curso de uma composição farmacêutica descrita aqui (BC1054) compreendendo 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol, e 90% de óleo de colza (1.200 mg uid) para diminuir níveis de LDL para a faixa normal. Depois de 5 dias de tratamento os níveis de LDL dos pacientes diminuíram para 3,36 mmol/L. O paciente

teve um acompanhamento por 1 mês e este LDL permaneceu dentro da faixa normal, apesar de não haver nenhuma dosagem de BC1054.

Exemplo 12

Tratamento de Inflamação Crônica

[00243] Uma mulher com 62 anos de idade queixa de rigidez e inchaço na junta e é diagnosticada com artrite reumática. Um médico determina que a rigidez e inchaço na junta são devidos a inflamação crônica. A mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo ibuprofeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. Alternativamente, a mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo aspirina, da maneira descrita aqui, tomada três vezes ao dia. Alternativamente, a mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo naproxeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. A condição da mulher é monitorada e depois de cerca de 3 dias de tratamento a mulher indica ter reduzido rigidez e inchaço na junta. Em exames médicos minuciosos de um e três meses, a mulher indica que continua a ter rigidez e inchaço na junta reduzidos na área tratada. Esta redução nos sintomas de inflamação crônica indica tratamento bem-sucedido com a composição farmacêutica descrita aqui. Um tipo similar de administração oral de uma composição farmacêutica descrita aqui será usado para tratar um paciente que sofre de inflamação crônica associada com qualquer monoartrite, oligoartrite, ou poliartrite, tais como, por exemplo, osteoartrite, artrite idiopática juvenil, artrite séptica, uma espondiloartropatia (incluindo espondilite anquliosante, artrite reativa (síndrome de Reiter), artrite psoríaca, artrite enteropática associada com doença inflamatória intestinal, doença de Whipple ou doença de Behcet), uma sinovite, gota, pseudogota, ou doença de Still, bem como, uma bursite, uma febre reumática, ou uma tenosinovite. De uma maneira similar, qualquer dos compostos terapêuticos tais como, por exemplo, uma

NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou um fibrato, será formulado em uma composição farmacêutica e administrado no paciente da maneira descrita anteriormente.

[00244] Um macho com 58 anos de idade queixa de dificuldade de respiração e é diagnosticado com doença pulmonar crônica obstrutiva (COPD). Um médico determina que a dificuldade de respiração é devido a inflamação crônica. O homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo ibuprofeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo aspirina, da maneira descrita aqui, tomada três vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo naproxeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. A condição do homem é monitorada e depois de cerca de 3 dias de tratamento o homem indica ter melhoria em sua capacidade de respirar. Em exames médicos minuciosos de um e três meses, o homem indica que ele continua a ter respiração melhorada. Esta redução em um sintoma de inflamação crônica indica tratamento bem-sucedido com a composição farmacêutica descrita aqui. Um tipo similar de administração oral de uma composição farmacêutica descrita aqui será usado para tratar um paciente que sofre de inflamação crônica associada com uma asma, uma bronquiolite, uma bronquite, um enfisema, uma laringite, uma faringite, uma pleurite, uma pneumonite, uma rinite, uma sinusite, ou qualquer outro tipo de desordem respiratória crônica. De uma maneira similar, qualquer dos compostos terapêuticos tais como, por exemplo, uma NSAID derivada de salicilato, uma

NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou um fibrato, será formulado em uma composição farmacêutica e administrado no paciente da maneira descrita anteriormente.

[00245] Um macho com 67 anos de idade queixa de dor muscular e é diagnosticado com dermatomiosite. Um médico determina que a dor é atribuída a inflamação crônica. O homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo ibuprofeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo aspirina, da maneira descrita aqui, tomada três vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo naproxeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. A condição do homem é monitorada e depois de cerca de 3 dias de tratamento o homem indica ter dor reduzida. Em exames médicos minuciosos de um e três meses, o homem indica que ele continua a ter movimento muscular melhorado e dor reduzida. Esta redução em um sintoma de inflamação crônica indica tratamento bem-sucedido com a composição farmacêutica descrita aqui. Um tipo similar de administração oral de uma composição farmacêutica descrita aqui será usado para tratar um paciente que sofre de inflamação crônica associada com uma miosite de corpo de inclusão, uma miastenia grave, uma polimiosite ou qualquer outro tipo de miopatia inflamatória, bem como, um fasciíte, um fibrosite, uma miosite, uma neuromiotonia, uma tendinose, ou uma tendonite. De uma maneira similar, qualquer dos compostos terapêuticos tais como, por exemplo, uma NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID

derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou um fibrato, será formulado em uma composição farmacêutica e administrado no paciente da maneira descrita anteriormente.

[00246] Uma mulher com 73 anos de idade queixa de sibilância quando ela respira e é diagnosticada com arterite de Churg-Strauss. Um médico determina que a sibilância é devido a inflamação crônica. A mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo ibuprofeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. Alternativamente, a mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo aspirina, da maneira descrita aqui, tomada três vezes ao dia. Alternativamente, a mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo naproxeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. A condição da mulher é monitorada e depois de cerca de 3 dias de tratamento a mulher indica que não tem mais sibilância. Em exames médicos minuciosos de um e três meses, a mulher indica que ainda não sibila quando respira. Esta redução em um sintoma de inflamação crônica indica tratamento bem-sucedido com a composição farmacêutica descrita aqui. Um tipo similar de administração oral de uma composição farmacêutica descrita aqui será usado para tratar um paciente que sofre de inflamação crônica associada com qualquer vasculite, tais como, por exemplo, uma doença de Buerger, uma vasculite cerebral, uma crioglobulinemia, uma vasculite crioglobulinêmica essencial, uma arterite da célula gigante, uma vasculite de Golfer, uma púrpura de Henoch-Schonlein, uma vasculite de hipersensibilidade, uma doença de Kawasaki, uma poliarterite/poliangiite microscópica, uma poliarterite nodosa, uma polimialgia reumática (PMR), uma vasculite reumatoide, uma arterite de

Takayasu, ou uma granulomatose de Wegener, bem como, uma arterite, uma cardite, uma endocardite, uma doença coronária, pressão sanguínea alta, cardiomegalia inflamatória, uma doença coronária isquêmica, uma miocardite, uma pericardite, uma flebite, uma pileflebite, ou uma tromboflebite. De uma maneira similar, qualquer dos compostos terapêuticos tais como, por exemplo, uma NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou um fibrato, será formulado em uma composição farmacêutica e administrado no paciente da maneira descrita anteriormente.

[00247] Um macho com 37 anos queixa de vermelhidão na pele e é diagnosticado com rosácea. Um médico determina que a vermelhidão é devido a inflamação crônica. O homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo ibuprofeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo aspirina, da maneira descrita aqui, tomada três vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo naproxeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. A condição do homem é monitorada e depois de cerca de 3 dias de tratamento o homem indica ter vermelhidão da pele reduzida. Em exames médicos minuciosos de um e três meses, o homem indica que ele continua a ter tom da pele melhorado e vermelhidão reduzida. Esta redução em um sintoma de inflamação crônica indica tratamento bem-sucedido com a composição farmacêutica descrita aqui. Um tipo similar de administração oral de uma composição farmacêutica descrita aqui será usado para tratar um

paciente que sofre de inflamação crônica associada com uma acne, uma cervicite, uma dermatite, um eczema (incluindo um eczema atópico, um eczema de contato, um eczema xerótico, uma dermatite seborreica, uma disidrose, um eczema discoide, um eczema venoso, uma dermatite herpetiforme, uma neurodermatite, ou uma autoeczematização), uma endometrite, uma gengivite, uma glossite, uma hidradenite supurativa, uma ceratite, uma ceratoconjuntivite, uma mastite, uma psoríase (incluindo uma psoríase em placas, uma psoríase da unha, uma psoríase gutata, uma psoríase do couro cabeludo, uma psoríase inversa, uma psoríase pustular, ou uma psoríase eritroderme), um esclerodermia, uma dermatite de estase, uma estomatite, uma tonsilite, uma vaginite, um vitiligo, ou uma vulvite. De uma maneira similar, qualquer dos compostos terapêuticos tais como, por exemplo, uma NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou um fibrato, será formulado em uma composição farmacêutica e administrado no paciente da maneira descrita anteriormente.

[00248] Uma mulher com 33 anos de idade queixa de dor abdominal e diarreia e é diagnosticada com doença de Crohn. Um médico determina que a dor abdominal e diarreia é devido a inflamação crônica. A mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo ibuprofeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. Alternativamente, a mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo aspirina, da maneira descrita aqui, tomada três vezes ao dia. Alternativamente, a mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo

naproxeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. A condição da mulher é monitorada e depois de cerca de 3 dias de tratamento a mulher indica que existe uma redução na dor abdominal e ela não tem mais diarreia. Em exames médicos minuciosos de um e três meses, a mulher indica que continua a ter dor abdominal e diarreia reduzidas. Esta redução em um sintoma de inflamação crônica indica tratamento bem-sucedido com a composição farmacêutica descrita aqui. Um tipo similar de administração oral de uma composição farmacêutica descrita aqui será usado para tratar um paciente que sofre de inflamação neurogênica associada com qualquer doença inflamatória intestinal, tais como, por exemplo, uma colite ulcerativa (incluindo proctite ulcerativa, colite do lado esquerdo, pancolite e colite fulminante), qualquer doença do intestino irritável, bem como, uma colite, uma enterite, uma enterocolite, uma gastrite, uma gastroenterite, uma síndrome metabólica (síndrome X), um cólon espático, ou qualquer outra desordem gastrintestinal. De uma maneira similar, qualquer dos compostos terapêuticos tais como, por exemplo, uma NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou um fibrato, será formulado em uma composição farmacêutica e administrado no paciente da maneira descrita anteriormente.

[00249] Um macho com 46 anos de idade queixa de febre, dores na junta, e fadiga e é diagnosticada com lúpus eritematoso sistêmico. Um médico determina que esses sintomas são devidos a inflamação crônica. O homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo ibuprofeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma

composição farmacêutica compreendendo aspirina, da maneira descrita aqui, tomada três vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo naproxeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. A condição do homem é monitorada e depois de cerca de 3 dias de tratamento o homem indica ter melhoria em sua saúde, sua febre acabou, a dor em suas juntas é reduzida e ele não está mais cansado. Em exames médicos minuciosos de um e três meses, o homem indica que ele continua a ter dor reduzida na junta e não sofre de febres ou fadiga. Esta redução em um sintoma de inflamação crônica indica tratamento bem-sucedido com a composição farmacêutica descrita aqui. Um tipo similar de administração oral de uma composição farmacêutica descrita aqui será usado para tratar um paciente que sofre de inflamação crônica associada com qualquer outra desordem autoimune sistêmica, incluindo, sem limitações, uma síndrome do anticorpo antifosfolipídio (APS), uma penfigoide bolosa, uma doença de chagas, um lúpus eritematoso discoide, um lúpus eritematoso induzido por droga, uma síndrome de Goodpasture, uma síndrome de Guillain-Barre, uma púrpura trombocitopênica idiopática, uma miastenia grave, um lúpus neonatal, uma anemia perniciosa, uma polimialgia reumática, uma artrite reumática, um esclerodermia, uma síndrome de Sjögren, um lúpus eritematoso cutâneo subagudo, ou uma granulomatose de Wegener. De uma maneira similar, qualquer dos compostos terapêuticos tais como, por exemplo, uma NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou um fibrato, será formulado em uma composição farmacêutica e administrado no paciente da maneira descrita anteriormente.

[00250] Um macho com 58 anos de idade queixa de depressão, sensibilidade a frio, ganho de peso, esquecimento, e constipação e é diagnosticado com tireoidite de Hashimoto. Um médico determina que esses sintomas são devidos a inflamação crônica. O homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo ibuprofeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo aspirina, da maneira descrita aqui, tomada três vezes ao dia. Alternativamente, o homem é tratado por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo naproxeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. A condição do homem é monitorada e depois de cerca de 3 dias de tratamento o homem indica ter redução em todos os sintomas queixados. Em exames médicos minuciosos de um e três meses, o homem indica que ele até agora não passou por depressão, sensibilidade a frio, ganho de peso, esquecimento e constipação. Esta redução em um sintoma de inflamação crônica indica tratamento bem-sucedido com a composição farmacêutica descrita aqui. Um tipo similar de administração oral de uma composição farmacêutica descrita aqui será usado para tratar um paciente que sofre de inflamação crônica associada com qualquer outro desordem autoimune local, incluindo, sem limitações, uma encefalomielite disseminada aguda (ADEM), uma doença de Addison, uma anemia hemolítica autoimune, uma hepatite autoimune (incluindo cirrose biliar primária), uma doença autoimune do ouvido interno, uma doença celíaca, uma doença de Crohn, um diabetes melittus tipo 1, uma endometriose, uma arterite da célula gigante, uma doença de Graves, uma cistite intersticial, uma nefrite lúpica, uma esclerose múltipla, uma morfeia, um pênfigo vulgar, uma encefalomielite disseminada recorrente, uma colangite esclerosante, uma colite ulcerativa ou um vitiligo. De uma maneira similar, qualquer dos compostos terapêuticos tais como, por exemplo, uma

NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou um fibrato, será formulado em uma composição farmacêutica e administrado no paciente da maneira descrita anteriormente.

[00251] Uma mulher com 59 anos de idade queixa de rigidez e inchaço na junta e é diagnosticada com artrite reativa. Um médico determina que a rigidez e inchaço na junta são devidos a inflamação crônica. A mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo ibuprofeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. Alternativamente, a mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo aspirina, da maneira descrita aqui, tomada três vezes ao dia. Alternativamente, a mulher é tratada por administração oral de uma composição farmacêutica compreendendo naproxeno, da maneira descrita aqui, tomada duas vezes ao dia. A condição da mulher é monitorada e depois de cerca de 3 dias de tratamento a mulher indica ter rigidez e inchaço na junta reduzidos. Em exames médicos minuciosos de um e três meses, a mulher indica que continua a ter rigidez e inchaço na junta reduzidos na área tratada. Esta redução em um sintoma de inflamação crônica indica tratamento bem-sucedido com a composição farmacêutica descrita aqui. Um tipo similar de administração oral de uma composição farmacêutica descrita aqui será usado para tratar um paciente que sofre de inflamação crônica associada com qualquer monoartrite, oligoartrite, ou poliartrite, tais como, por exemplo, osteoartrite, artrite idiopática juvenil, artrite séptica, uma espondiloartropatia (incluindo espondilite anquliosante, artrite reativa (síndrome de Reiter), artrite psoríaca, artrite enteropática associada com doença inflamatória intestinal, doença de Whipple ou doença

de Behcet), uma sinovite, gota, pseudogota, ou doença de Still, bem como, uma bursite, uma febre reumática, ou uma tenosinovite. De uma maneira similar, qualquer dos compostos terapêuticos tais como, por exemplo, uma NSAID derivada de salicilato, uma NSAID derivada de p-amino fenol, uma NSAID derivada de ácido propiônico, uma NSAID derivada de ácido acético, uma NSAID derivada de ácido enólico, uma NSAID derivada de ácido fenâmico, um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2), ou um fibrato, será formulado em uma composição farmacêutica e administrado no paciente da maneira descrita anteriormente.

[00252] Conclusivamente, deve-se entender que, embora aspectos da presente especificação sejam salientados referindo a modalidades específicas, versados na técnica perceberão facilmente que essas modalidades descritas são somente ilustrativas dos princípios da matéria objeto descrita aqui. Portanto, deve-se entender que a matéria objeto descrita não deve de modo algum ser limitada a uma metodologia, protocolo e/ou reagente, etc. particulares descritos nela. Como tal, várias modificações ou mudanças ou configurações alternativas da matéria objeto descrita podem ser feitas de acordo com os preceitos aqui sem fugir do espírito da presente especificação. Finalmente, a terminologia usada aqui é somente com o propósito de descrever modalidades particulares, e não visa limitar o escopo da presente invenção, que é definido somente pelas reivindicações. Dessa maneira, a presente invenção não é limitada àquela precisamente mostrada e descrita.

[00253] Certas modalidades da presente invenção são descritas aqui, incluindo o melhor modo conhecido pelos inventores para realizar a invenção. Certamente, variações nessas modalidades descritas ficarão aparentes aos versados na técnica mediante leitura da descrição anterior. O inventor espera que versados na técnica empreguem tais variações da maneira apropriada, e os inventores pretendem que a presente invenção seja praticada de outra forma

sem ser a especificamente descrita aqui. Dessa maneira, esta invenção inclui todas as modificações e equivalentes da matéria objeto citada nas reivindicações anexas nela conforme permitido por lei aplicável. Além disso, qualquer combinação das modalidades supradescritas em todas suas possíveis variações é englobada pela invenção, a menos que de outra forma indicada aqui ou de outra forma contradita claramente pelo contexto.

[00254] Agrupamentos de modalidades, elementos ou etapas alternativas da presente invenção não devem ser interpretados como limitações. Cada elemento do grupo pode ser referido e reivindicado individualmente ou em qualquer combinação com outros elementos do grupo descritos aqui. Considera-se que um ou mais elementos de um grupo podem ser incluídos, ou deletados, de um grupo por motivos de conveniência e/ou patenteabilidade. Quando qualquer tal inclusão ou deleção ocorre, considera-se que a especificação contém o grupo da maneira modificada, atendendo assim a descrição escrita de todos os grupos Markush usados nas reivindicações anexas.

[00255] A menos que de outra forma indicada, todos os números que expressam uma característica, item, quantidade, parâmetro, propriedade, termo, e assim por diante, usados na presente especificação e reivindicações devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pela expressão “cerca de”. Na forma aqui usada, a expressão “cerca de” significa que a característica, item, quantidade, parâmetro, propriedade, ou termo assim qualificados englobam uma faixa de mais ou menos dez por cento acima e abaixo do valor da característica, item, quantidade, parâmetro, propriedade, ou termo estabelecidos. Dessa maneira, a menos que indicado ao contrário, os parâmetros numéricos apresentados na especificação e reivindicações anexas são aproximações que podem variar. No mínimo, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo das reivindicações, cada indicação numérica deve pelo menos ser interpretada sob

a luz do número de dígitos significantes reportados e aplicando técnicas de arredondamento ordinárias. Apesar de que as faixas numéricas e valores apresentando o amplo escopo da invenção são aproximações, as faixas numéricas e valores apresentados nos exemplos específicos são reportados precisamente tanto quanto possível. Qualquer faixa numérica ou valor, entretanto, contém inerentemente certos erros que resultam necessariamente do desvio padrão observado em suas respectivas medições de teste. Citação de faixas numéricas de valores aqui visa meramente servir como um método de estenografia de referir individualmente a cada valor numérico separado que cai na faixa. A menos que de outra forma indicada aqui, cada valor individual de uma faixa numérica é incorporado na presente especificação como se ele fosse individualmente citado aqui.

[00256] Os termos “um”, “uma”, “o”, “a” e referentes similares usadas no contexto para descrever a presente invenção (especialmente no contexto das reivindicações seguintes) devem ser interpretadas para cobrir tanto o singular quanto o plural, a menos que de outra forma indicada aqui ou contradita claramente pelo contexto. Todos os métodos descritos aqui podem ser realizados em qualquer ordem adequada a menos que de outra forma indicada aqui ou de outra forma contradita claramente pelo contexto. O uso de todo e qualquer exemplo, ou linguagem exemplar (por exemplo, “tal como”) provido aqui visa meramente iluminar melhor a presente invenção e não propõe uma limitação no escopo da invenção de outra forma reivindicada. Nenhuma linguagem na presente especificação deve ser interpretada como indicação de qualquer elemento não reivindicado essencial para a prática da invenção.

[00257] Modalidades específicas descritas aqui podem ser adicionalmente limitadas nas reivindicações usando linguagem consistindo em ou consistindo essencialmente em. Quando usada nas reivindicações, quer como depositada quer adicionada por emendas, a expressão de transição

“consistindo em” exclui qualquer elemento, etapa, ou ingrediente não especificado nas reivindicações. A expressão de transição “consistindo essencialmente em” limita o escopo de uma reivindicação aos materiais ou etapas especificado e aqueles que não afetam materialmente a(s) característica(s) básica(s) e inédita(s). Modalidades da presente invenção assim reivindicadas são inerente ou expressamente descritas e habilitadas aqui.

[00258] Todas as patentes, relatórios descritivos de patente, e outras publicações referenciados e identificados na presente especificação são individual e expressamente incorporados aqui pela referência na sua íntegra com o propósito de descrever e descrever, por exemplo, as composições e metodologias descritas em tais publicações que podem ser usadas com relação à presente invenção. Essas publicações são fornecidas somente para sua descrição antes da data de depósito do presente pedido. Nada com relação a isso deve ser interpretado como uma admissão de que os inventores não são intitulados a antecipar tal descrição em virtude da invenção anterior ou por qualquer outro motivo. Todas as declarações até hoje ou representação dos conteúdos desses documentos são baseadas na informação disponível aos requerentes e não constituem nenhuma admissão da precisão das datas ou conteúdos desses documentos.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição farmacêutica **caracterizado pelo** fato de que é na preparação de um medicamento para o tratamento de uma inflamação crônica, a composição farmacêutica compreendendo:

a) um composto terapêutico em uma concentração de 1 mg/mL a 3.000 mg/mL, o composto terapêutico compreendendo uma droga anti-inflamatória não esteroidal (NSAID), um agonista de PPARγ, um agente de ligação ao receptor nuclear, um agente anti-hiperlipidêmico ou qualquer combinação destes; e

b) um adjuvante lipídico farmaceuticamente aceitável em uma quantidade de 30% a 99% em peso da composição farmacêutica, o adjuvante lipídico farmaceuticamente aceitável compreendendo uma gordura sólida incluindo um glicerolipídeo e uma gordura líquida incluindo glicerolipídeo parcialmente hidrolisado,

em que a composição farmacêutica é destituída de agentes emulsificantes farmaceuticamente aceitáveis e solventes hidrofílicos; e

em que a composição farmacêutica é formulada para ser um sólido a uma temperatura de 15 °C ou inferior e tem um ponto de fusão de 30 °C ou superior.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o composto terapêutico está em uma

concentração de 100 mg/mL a 1.000 mg/mL.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo** fato de que o composto terapêutico está em uma concentração de 100 mg/mL a 750 mg/mL.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado pelo** fato de que a gordura sólida compreende um triglicerídeo.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** fato de que o triglicerídeo compreende uma mistura de triglicerídeos saturados C_{10}-C_{18} com um ponto de fusão entre 41°C e 45°C.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo** fato de que a gordura sólida está numa quantidade de 30% a 50% em peso ou 35% a 45% em peso.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, **caracterizado pelo** fato de que o adjuvante lipídico farmaceuticamente aceitável compreende ainda uma gordura líquida.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** fato de que a gordura líquida compreende um monoglicerídeo.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado pelo** fato de que o monoglicerídeo inclui um monolinoleato de glicerila.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 8 ou 9,

caracterizado pelo fato de que a gordura líquida compreende ainda um diglicerídeo, um triglicerídeo, ou qualquer combinação destes.

11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado pelo** fato de que a gordura líquida está numa quantidade de 15% a 35% em peso.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado pelo** fato de que a gordura líquida está numa quantidade de 15% a 25% em peso.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado pelo** fato de que a composição farmacêutica compreende 40% a 95% em peso do adjuvante lipídico farmaceuticamente aceitável.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado pelo** fato de que compreende ainda um solvente farmaceuticamente aceitável.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelo** fato de que o solvente farmaceuticamente aceitável inclui um polímero de polipropilenoglicol (PPG) farmaceuticamente aceitável, um polímero de polietilenoglicol (PEG) farmaceuticamente aceitável, ou qualquer combinação dos mesmos.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, **caracterizado pelo** fato de que o solvente farmaceuticamente aceitável está numa quantidade de 1% a 50% em peso, 4% a 30%

em peso, 6% a 20% em peso, 8% a 15% em peso, 7% a 13% em peso, 8% a 12% em peso ou 9% a 11% em peso.

17. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 16, **caracterizado pelo** fato de que o NSAID é um inibidor de ciclo-oxigenase não seletivo (COX), um inibidor de ciclo-oxigenase 1 seletivo (COX 1), um inibidor de ciclo-oxigenase 2 seletivo (COX 2) ou uma combinação dos mesmos.

18. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 17, **caracterizado pelo** fato de que o NSAID é um NSAID derivado do ácido propiônico.

19. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 18, **caracterizado pelo** fato de que o NSAID é ibuprofeno.

20. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 16, **caracterizado pelo** fato de que o agonista de PPARγ é um fibrato.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo** fato de que o fibrato é Bezafibrato, Ciprofibrato, Clofibrato, Gemfibrozil, Fenofibrato ou uma combinação dos mesmos.

22. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 16, **caracterizado pelo** fato de que o agonista do PPARγ é Curcumina, Resveratrol, Delta(9)-tetrahidrocanabinol ou canabidiol.

23. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 16, **caracterizado pelo** fato de que o agente anti-

hiperlipidêmico é uma estatina.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado pelo** fato de que o fibrato é Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina ou uma combinação dos mesmos.

25. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado pelo** fato de que a inflamação crônica é uma inflamação tecidular, uma inflamação sistêmica, uma doença autoimune ou uma doença não autoimune.

26. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado pelo** fato de que a inflamação crônica está associada a uma artrite, uma miopatia, uma vasculite, uma doença da pele, um distúrbio gastrointestinal, uma doença cardiovascular, um câncer, uma inflamação induzida farmacologicamente, uma infecção, uma lesão de tecido ou órgãos, uma rejeição de transplante, uma doença de enxerto contra hospedeiro, uma doença inflamatória mediada por Th1, uma inflamação neurogênica crônica.

FIG. 1

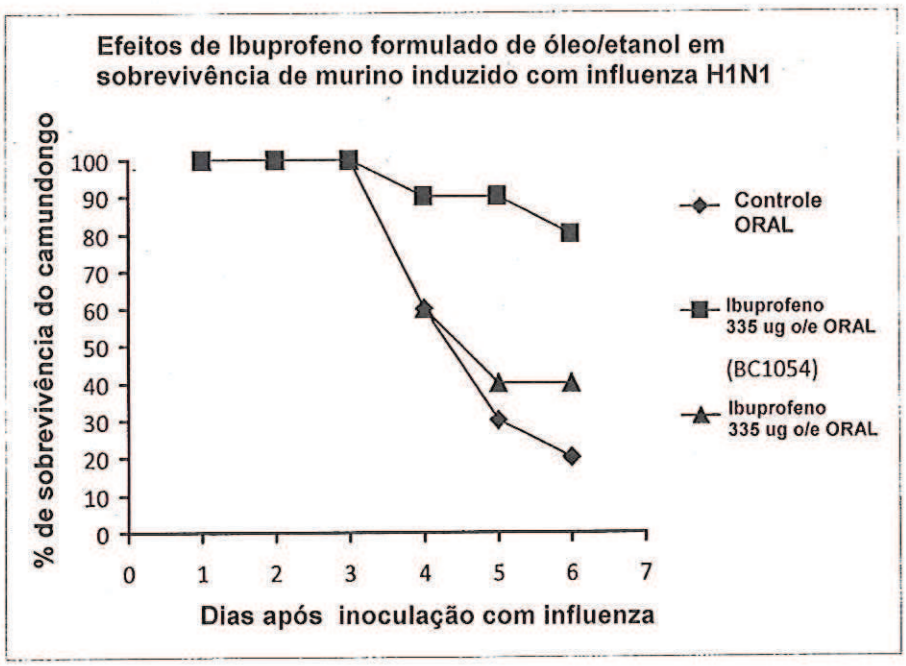

Efeitos de Ibuprofeno formulado de óleo/etanol em sobrevivência de murino induzido com influenza H1N1
% de sobrevivência do camundongo
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7
Dias após inoculação com influenza
Controle ORAL
Ibuprofeno 335 ug o/e ORAL
(BC1054)
Ibuprofeno 335 ug o/e ORAL

FIG. 2A

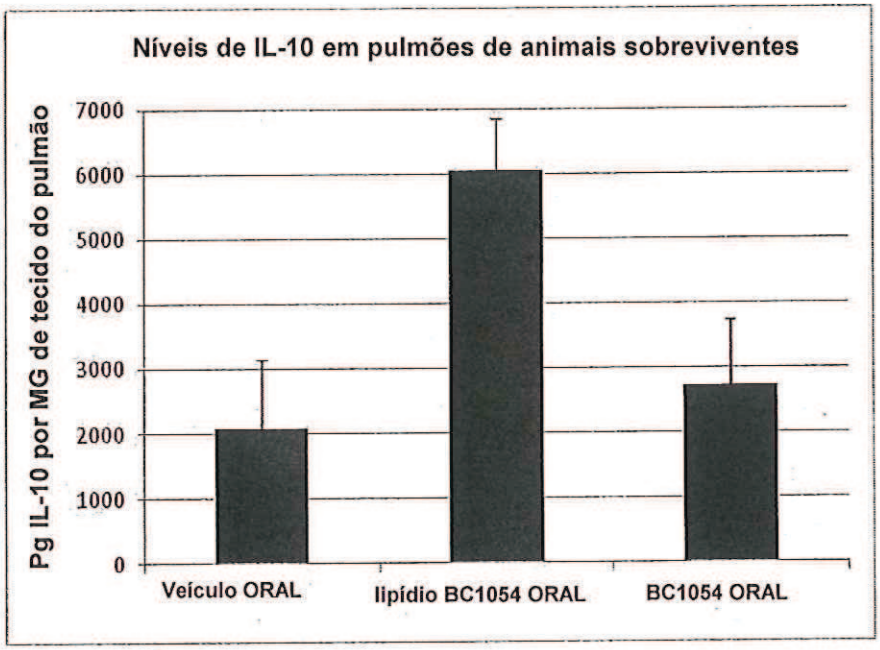

Níveis de IL-10 em pulmões de animais sobreviventes
Pg IL-10 por MG de tecido do pulmão
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Veículo ORAL
lipídio BC1054 ORAL
BC1054 ORAL

FIG. 2B

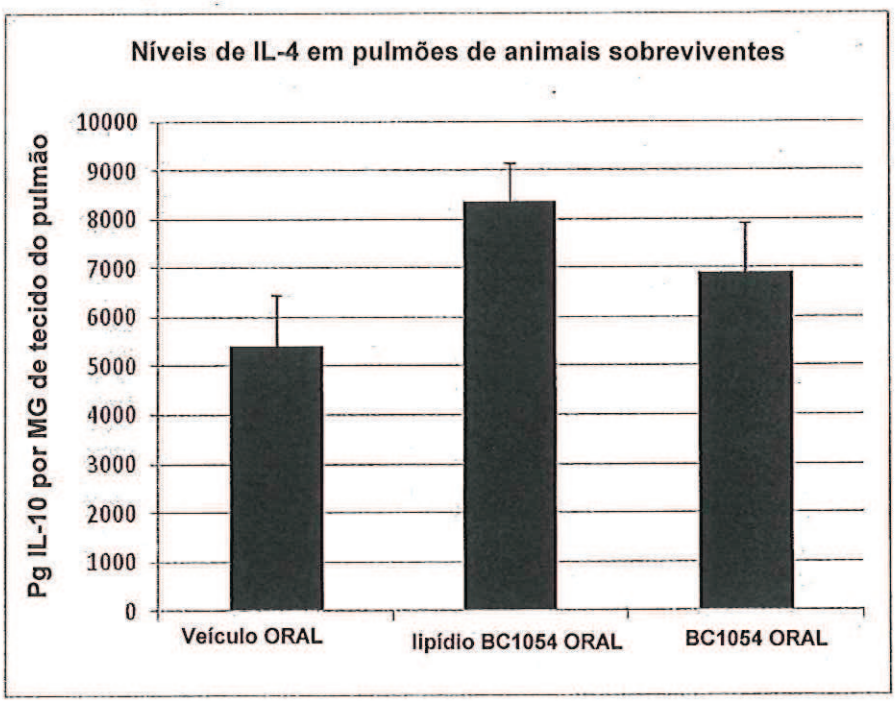

Níveis de IL-4 em pulmões de animais sobreviventes
Pg IL-10 por MG de tecido do pulmão
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Veículo ORAL
lipídio BC1054 ORAL
BC1054 ORAL

FIG. 3A

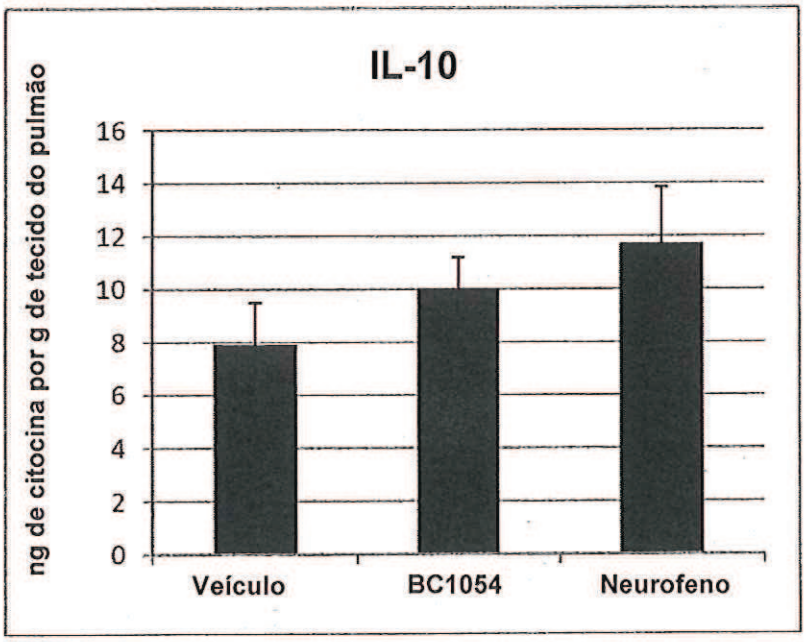

IL-10
ng de citocina por g de tecido do pulmão
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Veículo
BC1054
Neurofeno

FIG. 3B

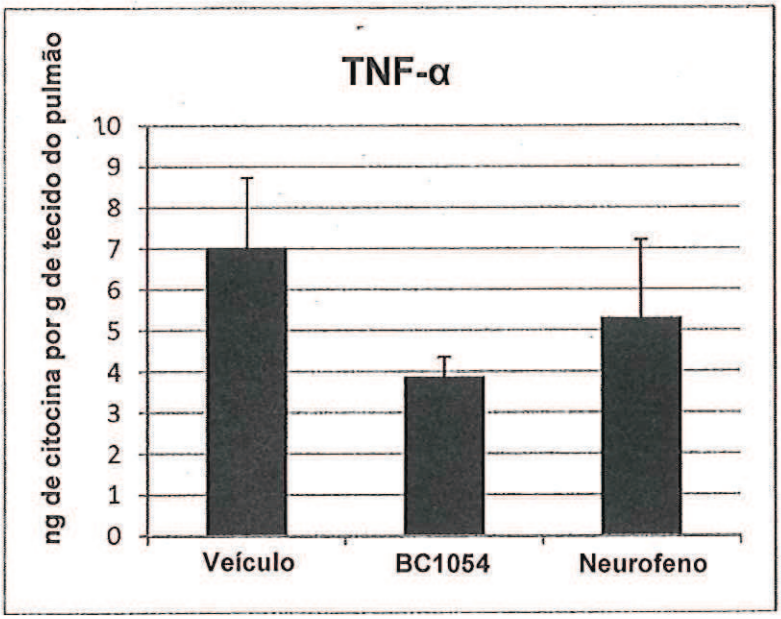

TNF-α
ng de citocina por g de tecido do pulmão
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Veículo
BC1054
Neurofeno

FIG. 3C

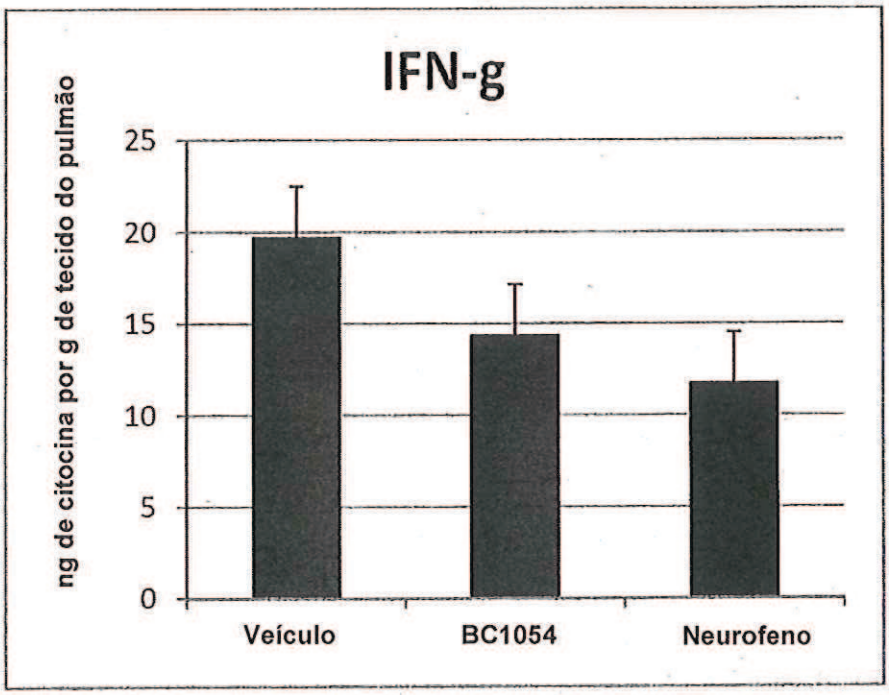
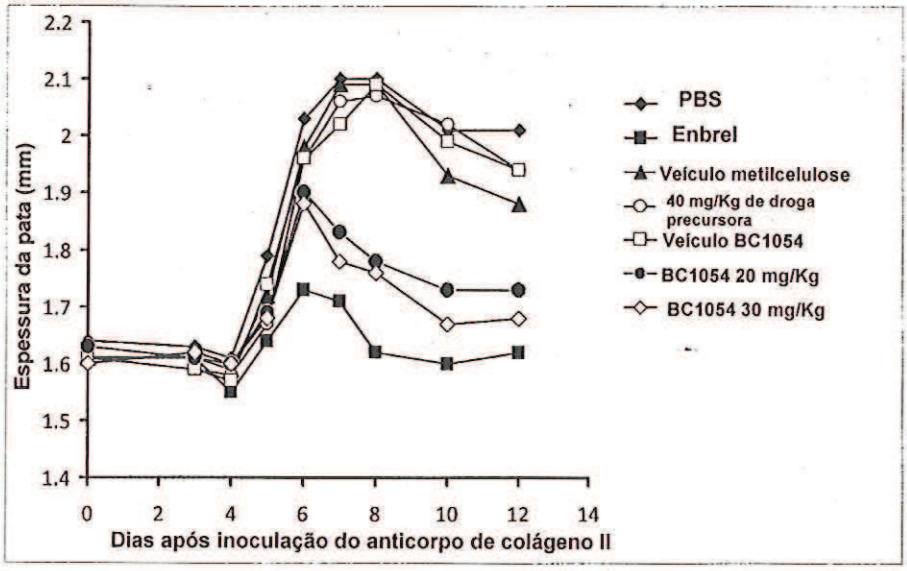

IFN-g
ng de citocina por g de tecido do pulmão
25
20
15
10
5
0
Veículo
BC1054
Neurofeno

FIG. 4


2.2
2.1
2
1.9
1.8
1.7
1.6
1.5
1.4
Espessura da pata (mm)
0
2
4
6
8
10
12
14
Dias após inoculação do anticorpo de colágeno II
PBS
Enbrel
Veículo metilcelulose
40 mg/Kg de droga precursora
Veículo BC1054
BC1054 20 mg/Kg
BC1054 30 mg/Kg