



PI01161210
PI01161210

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0116121-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0116121-0

(22) Data do Depósito: 08/12/2001

(43) Data da Publicação do Pedido: 20/06/2002

(51) Classificação Internacional: A61K 9/14; A61K 47/44; A61K 47/14; A61P 25/00; A61P 29/00

(30) Prioridade Unionista: 14/12/2000 EP 00 127414.1

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE MATRIZ DE LIPÍDEO AUTO-EMULSIFICANTE PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO

(73) Titular: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. Endereço: 124 Grenzacherstrasse CH-4002 Basel CH-Suíça, Suíça (CH).

(72) Inventor: MARTIN KUENTZ; DIETER ROETHLISBERGER

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 14/07/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 14 de Julho de 2015.

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes Substituta



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO DE MATRIZ DE LIPÍDEO AUTO-EMULSIFICANTE PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO**".

5 A presente invenção refere-se a novas composições galênicas e, em particular, a composições para administração oral de medicamentos.

Formas de dosagem oral são designadas para permitirem suficiente disponibilidade do composto ativo sobre seu sítio de ação. A biodisponibilidade de uma droga depende de vários parâmetros, tais como natureza físico - química do composto ativo, a forma de dosagem, assim como fatores
10 fisiológicos.

Muitas substâncias obtidas de moderna descoberta de droga são problemáticas em vista de uma suficiente biodisponibilidade. Além disso, tais moléculas frequentemente exibem uma solubilidade em água muito baixa e também mostram uma solubilidade limitada em óleos, de modo que
15 surge um problema se altas cargas de droga têm de ser obtidas. Este é frequentemente o caso com composições na forma de cápsulas de gelatina macias ou duras, onde não somente a solubilidade da droga no meio é muito baixa, mas também o volume de enchimento das cápsulas é limitado.

De modo a aperfeiçoar a biodisponibilidade de drogas administradas oralmente, Sistemas de Liberação de Droga Auto - Emulsificantes
20 (SEDDS) podem ser usados. SEDDS são misturas de óleos e tensoativos, idealmente isotrópicas, algumas vezes incluindo co-solventes, que emulsificam sob condições de agitação suave, similares àquelas encontradas no trato gastrointestinal. Quando uma tal composição é liberada no lúmen do
25 intestino, ela dispersa para formar uma emulsão fina, de modo que a droga permanece em solução no intestino, evitando a etapa de dissolução que frequentemente limita a taxa de absorção de drogas hidrofóbicas a partir do estado cristalino. Isto usualmente conduz a aperfeiçoada biodisponibilidade e/ou um perfil temporal mais consistente de absorção a partir do intestino.
30 Uma descrição de composições de SEDDS pode ser encontrada por exemplo em C.W. Pouton, Advanced Drug Delivery Reviews, 25, (1997), 47-58.

Embora SEDDS aumentem a biodisponibilidade, a solubilidade das drogas em tais sistemas não é sempre consideravelmente aumentada.

Adicionalmente, tem de ser considerado que composições de SEDDS são usualmente administradas por meio de cápsulas, cujo volume não pode ser arbitrariamente aumentado sem afetar negativamente a aquiescência do paciente. No caso de elevadas quantidades terapêuticas diárias, um paciente é
5 por isso obrigado a engolir várias cápsulas para prover seu corpo com a necessária quantidade de droga.

O problema na raiz da presente invenção é por isso prover uma composição galênica para administração oral de medicamentos que mostram baixa biodisponibilidade e pobre solubilidade em meios polares e/ou
10 apolares.

De acordo com a presente invenção, este problema é resolvido pelo provimento de uma composição farmacêutica para administração oral de um composto ativo mostrando uma biodisponibilidade de 20% ou menos, caracterizada pelo fato de que compreende, baseado no peso total da composição, de 0,01% a cerca de 15% (peso / peso) do dito composto ativo
15 molecularmente dissolvido na composição, de 30 a 80% (peso / peso) de uma matriz de lipídeo comestível e de 1 a 20% (peso / peso) de um emulsificante comestível, a razão entre o peso de dose (mg) do composto ativo e sua solubilidade (mg/ml) na composição sendo igual a ou maior do que 0,6 ml.

A definição da biodisponibilidade é dada nos exemplos e o valor
20 acima de 20% ou menos é determinado nas bases de uma formulação oral simples (por exemplo, uma cápsula de gelatina dura) sem excipientes adicionais e onde o composto ativo está na forma cristalina.

A dissolução de compostos ativos farmacêuticos sólidos em
25 meios polares e apolares é tratada, por exemplo, em A. Martin, Physical Pharmacy. 4th ed., Lea Febiger London (1993), 221-237.

A composição de acordo com a presente invenção pode ser definida como Matriz Lipídeo Auto - Emulsificante (SELM) uma vez que, como as composições de SEDDS, ela emulsifica a 37°C sob condições de agitação suave. A alta porcentagem de gordura (30-80%) permite aumentar consideravelmente a quantidade de droga molecularmente dispersa na forma de dosagem. Formulações de SELM são aplicáveis nos casos onde o volume
30

disponível para a dispersão molecular da droga tem de ser igual a ou maior que 0,6 ml. O volume disponível para a dispersão molecular da droga é definido como razão entre o peso de dose do composto ativo na dose simples (mg) e sua solubilidade (mg/ml) na composição.

5 Isto permite redução significativa de número de doses unitárias que têm de ser tomadas diariamente por pacientes, assim aumentando a aceitação total de um dado medicamento. De fato, foi freqüentemente demonstrado, em particular no caso de crianças e pessoas idosas, que o resultado positivo de uma terapia também depende da aquiescência do paciente que, por sua vez, é afetada negativamente por uma posologia complexa.

 Além disso, a quantidade relativamente alta de emulsificante confere à presente composição o caráter auto - emulsificante que, como estabelecido acima, permite aumentar consideravelmente a biodisponibilidade do composto ativo no corpo.

 As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser administradas na forma de comprimidos mastigáveis tendo um aspecto visual similar àquele de barras de chocolate de diferentes formas e tamanhos, ou aquele de chocolates normais (pralines).

20 Isto permite ter um volume de dose simples, e por isso, uma carga de droga, que é sensivelmente maior que aquelas de composições de SEDDS convencionais que, por sua vez, têm de ser administradas engolindo-se cápsulas.

 Preferivelmente, a composição da invenção tem um aspecto visual similar àquele de chocolates normais (pralines).

 De acordo com uma realização preferida, a razão entre o peso de dose do composto ativo e sua solubilidade na composição é igual a ou maior do que 1,2 ml, mais preferivelmente varia entre 0,6 e 10 ml e, ainda mais preferivelmente, entre 3 e 7 ml.

30 De acordo ainda com uma realização preferida da presente invenção, a matriz de lipídeo comestível está presente em uma concentração variando de 50 a 75% (peso / peso) do peso total da composição, e pode ser

escolhida entre os triglicerídeos vegetais naturais e semi - sintéticos, tais como manteiga de coco e manteiga de cacau, e gordura dura (glicerídeos vegetais hidrogenados), respectivamente. Mais preferivelmente, manteiga de cacau é usada como matriz de lipídeo.

5 O emulsificante comestível é preferivelmente escolhido entre aqueles que não mostram substanciais efeitos colaterais. Vantajosamente, ele está presente em uma concentração variando de 1 a 10% (peso / peso) e, ainda mais vantajosamente, em uma concentração variando de 2 a 8% (peso / peso) do peso total da composição. Ele é preferivelmente seleciona-

10 do do grupo consistindo em lecitinas, tais como lecitina natural, lecitina sintética, lecitina de soja, lecitina de ovo, dipalmitin lecitina sintética, lecitina parcial ou inteiramente hidrogenada e suas misturas, triglicerídeos poliglicolizados, tais como Cremophor EL e Cremophor RH e ésteres graxos de poli-etilenoglicol sorbitano, tais como Polysorbate 20,40, 65, 80 e 85.

15 Mais preferivelmente, lecitina, em particular lecitina de soja, é usada como emulsificante nas presentes composições.

Para obter uma melhor aceitação, a composição de acordo com a presente invenção ainda pode conter aditivos em concentrações usuais. Estes incluem adoçantes, tais como sacarose e aspartame, assim como

20 aromas tais como nanilina, mel e noz.

Como estabelecido acima, a presente invenção é apropriada para a administração oral de compostos ativos que mostram uma baixa biodisponibilidade. Compostos ativos tendo uma biodisponibilidade de 20% ou menos, preferivelmente de 10% ou menos, podem ser apropriadamente ad-

25 ministrados por meio da composição de acordo com a presente invenção. Exemplos destes compostos ativos podem ser encontrados entre as sulfonamidas, diidropiridinas, derivados de isoquinolina, derivados de 4-fenilpiridina e derivados de fenilamino-[5-etóxi-2-flúor-4-(2-hidróxi etóxi) fenila].

De acordo com uma realização preferida, a presente composi-

30 ção é usada para compostos ativos selecionados entre o grupo dos derivados de 4-fenilpiridina tais como

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piridin-3-il)

isobutiramida;

2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-N-metil-N-[6-(4-metil piperazin-1-il)-4-o-tolil piridin-3-il] isobutiramida; e

2-(3,5-bis trifluorometilfenil)-N-[4-(2-cloro fenil) piridin-3-il]-N-metil isobutiramida.

Os três compostos acima, cujas sínteses podem ser encontradas em EP-A-1035115, são caracterizados por valiosas propriedades terapêuticas. Eles são antagonistas altamente seletivos do receptor de neurocinina 1 (NK-1, substância P). Substância P é um undecapeptídeo ocorrendo naturalmente pertencendo à família taquicinina de peptídeos, a última sendo assim chamada devido à sua pronta ação contrátil sobre tecido de músculo liso extravascular.

O receptor neuropeptídeo para substância P ((NK-1) está amplamente distribuído por todo o sistema nervoso de mamífero (especialmente cérebro e gânglios espinhais), o sistema circulatório e tecidos periféricos (especialmente o duodeno e jejuno) e está envolvido em regulação de um número de diversos processos biológicos.

As ações centrais e periféricas de taquicinina de mamífero substância P foram associadas com numerosas condições inflamatórias incluindo enxaqueca, artrite reumatóide, asma, e doença inflamatória de intestino assim como mediação do reflexo emético e a modulação de distúrbios de sistema nervoso central (CNS) tais como mal de Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), ansiedade (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) e depressão (Science, 1998, 281, 1640-1645).

Evidência para a utilidade de antagonistas de receptor de taquicinina em dor, dor de cabeça, especialmente enxaqueca, mal de Alzheimer, esclerose múltipla, atenuação de abstinência de morfina, mudanças cardiovasculares, edema, tal como edema causado por dano térmico, doenças inflamatórias crônicas tais como artrite reumatóide, asma / hiper - reatividade bronquial e outras doenças respiratórias incluindo rinite alérgica, doenças inflamatórias do intestino incluindo colite ulcerativa e mal de Crohn, dano ocular e doenças inflamatórias oculares foi revista em "Tachykinin Receptor

and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993.

Além disso, antagonistas de receptor de Neurocinina 1 estão sendo desenvolvidos para o tratamento de um número de distúrbios fisiológicos associados com um excesso ou desequilíbrio de taquicinina, em particular substância P. Exemplos de condições nas quais substância P foi implicada incluem distúrbios do sistema nervoso central tais como ansiedade, depressão e psicose (WO95/16679, WO95/18124 e WO95/23798).

Os antagonistas de receptor de neurocinina-1 são ainda úteis para o tratamento de doença de movimento e para tratamento de vômito induzido.

Em adição, a redução de êmese induzida - cisplatina por um antagonista de receptor de neurocinina-1 seletivo foi descrita no The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3, 190-195, 1999.

A utilidade de antagonistas de receptor de neurocinina 1 para o tratamento de certas formas de incontinência urinária é ainda descrita em Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998) e Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303 (1999).

Um objetivo da presente invenção é também prover um processo para preparação de uma composição farmacêutica como descrito acima, cujo processo compreende mistura, baseado no peso total da composição, de 0,01% a cerca de 15% (peso / peso) de um composto ativo mostrando uma biodisponibilidade de 20% ou menos, de 30 a 80% (peso / peso) de uma matriz de lipídeo comestível e de 1 a 20% (peso / peso) de um emulsificante comestível, a razão entre o peso de dose do composto ativo e sua solubilidade na composição sendo igual a ou maior do que 0,6 ml. Preferivelmente o inteiro processo de fabricação é realizado em um misturador industrial convencional com um homogeneizador construído dentro. A dosagem é preferivelmente feita com moldes ou através de enchimento direto de bolhas apropriadamente designadas.

A invenção será agora ilustrada em detalhes através dos seguintes exemplos.

Exemplos 1-4 referem-se a quatro composições de acordo com a presente invenção, enquanto o Exemplo Comparativo 5 é direcionado a uma composição de SEDDS.

5 A solubilidade de 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il) isobutiramida em misturas de manteiga de cacau / lecitina foi medida e verificada ser menos do que 15 mg/ml.

A. Preparação das Composições

Exemplo 1

8g de Cremophor RH40 foram dispersos em 70,08g de manteiga
10 de cacau, previamente aquecidos a 70-80°C. A temperatura da resultante mistura foi então reduzida para cerca de 50-60°C e 1,4g de 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piridin-3-il) isobutiramida foram dissolvidos junto com 0,02 g de vanilina. A temperatura da resultante mistura foi ainda reduzida para 40°C e 0,5g de aspartame foi adicionado.
15 Finalmente, 20g de leite em pó foram adicionados a cerca de 35°C (limite superior do intervalo de fusão de manteiga de cacau).A resultante mistura homogênea foi então dosada em moldes pelo que comprimidos de SELM de 5g cada (correspondendo a um volume de cerca de 5ml) e mostrando uma razão entre o peso de dose do composto ativo e sua solubilidade na compo-
20 sição de pelo menos 4,67 ml, foram obtidos.

Exemplo 2

O procedimento do Exemplo 1 foi repetido com a seguinte composição:

1,4g	2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piri-
25	din-3-il) isobutiramida
70,08g	manteiga de cacau
8,0g	Lipoid S 100
20,0g	leite em pó integral
0,5g	Aspartame
30	0,02g vanilina

Exemplo 3

O procedimento do Exemplo 1 foi repetido com a seguinte com-

posição:

1,4g 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piri-
din-3-il) isobutiramida

77,08g manteiga de cacau

5 1,0g Cremophor RH40

20,0g leite em pó integral

0,5g aspartame

0,02g vanilina

Exemplo 4

10 O procedimento do Exemplo 1 foi repetido com a seguinte com-
posição:

1,4g 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piri-
din-3-il) isobutiramida

74,08g manteiga de cacau

15 4,0g Lipoid S 40

20,0g leite em pó desnatado

0,5g aspartame

0,02 vanilina

Exemplo 5 (composição de SEDDS comparativa)

20 0,21g de 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-
o-tolil piridin-3-il) isobutiramida foi pesado em um pequeno frasco de vidro de
20ml. 11,79g de SEDDS (obtidos por mistura de 4,95g de Tween 80 e 6,84g
de Miglyol 812 sob agitação vigorosa e a 70°C) foram adicionados e o com-
posto ativo foi posto em solução, sempre sob agitação e a 70°C. Uma solu-
25 ção clara amarela foi obtida como produto final.

B. Teste de Biodisponibilidade Oral em Cães

Testes de biodisponibilidade oral foram realizados em cães bea-
gle. Cada composição foi administrada oralmente para diferentes cães bea-
gle tipicamente em uma dose de 6 mg/kg de peso de corpo. Amostras de
30 sangue foram coletadas durante 48 horas e a concentração de droga foi de-
terminada usando-se um processo de HPLC. As concentrações em sangue
após administração oral e intravenosa foram plotadas contra tempo e as

áreas sob a curva para a administração de droga per oral ($AUC_{p.o.}$) e intravenosa ($AUC_{i.v.}$) foram calculadas individualmente e usando a regra trapezoidal. A biodisponibilidade (%) foi obtida a partir da AUC_{oral} de dose normalizada dividida por $AUC_{i.v.}$ de dose normalizada.

5 Como mostrado na Tabela 1, as composições de acordo com a presente invenção mostraram excelentes biodisponibilidades de até 68%, assim como excelentes cargas de drogas de 70 mg por dose unitária.

A Tabela 2 mostra que composições sólidas clássicas não permitem suficiente biodisponibilidade da droga 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piridin-3-il) isobutiramida. O uso de composições de SEDDS permitiu um aumento da biodisponibilidade de 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piridin-3-il) isobutiramida até 27%. Entretanto a limitação do volume de cápsula não permite dissolver mais do que 20mg de 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piridin-3-il) isobutiramida por cápsula de gelatina dura (tamanho padrão 00).

Tabela 1

Biodisponibilidade de 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piridin-3-il) isobutiramida a partir de novo sistema de liberação de droga (SELM)

Ex	Carga de droga [mg/dose unitária]	Biodisponibilidade (%) de cães jejuados		Biodisponibilidade (%) de cães alimentados	
		primeiro cão	segundo cão	primeiro cão	segundo cão
1	70	7*	4*	17	22
2	70	22	30	53	42
3	70	19	-	39	21
4	70	45	47	46	68**

*calculada de AUC (0-8h)

**melhor resultado obtido

Tabela 2

Biodisponibilidade de 2-(3,5-bis-trifluormetilfenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil piridin-3-il) isobutiramida a partir de composições com droga cristalina

e SEDDS

	Biodisponibilida- de (%) de primei- ro cão (jejuado)	Biodisponibilida- de (%) de se- gundo cão (jeju- ado)
Sal HCL em cápsula	1,7	1,1
Hidrogeno sulfato em cápsula	2,7	3,1
Base triturada em uma suspensão en- chida em cápsula	1,2	0,6
Microsuspension enchida em cápsulas	7	1,2
SEDDS (Miglyol 812/Tween 80) (Exem- plo 5)	13	27

As composições de acordo com a presente invenção permitem aumento considerável de carga de droga de compostos ativos que são dificilmente solúveis em água e/ou óleo. Uma vez que elas podem ser adminis-

5 tradas em forma de comprimidos mastigáveis, as presentes composições podem ter elevados volumes de dose simples. Isto permite ainda aperfeiçoar a carga de droga e, simultaneamente, reduzir o número de doses unitárias a serem tomadas diariamente.

Além disso, a relativa quantidade alta de emulsificante confere à

10 presente composição o caráter auto - emulsificante que permite considerável aumento na biodisponibilidade do composto ativo no corpo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de matriz de lipídeo auto-emulsificante para administração oral de um composto ativo, caracterizada pelo fato de que compreende, com base no peso total da composição:

- 5 - adoçantes e/ou aromas,
 - de 0,01% a 15% (peso/peso) de um composto ativo molecularmente dissolvido na dita composição, sendo que o dito composto ativo é selecionado do grupo consistindo 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il) isobutiramida; 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-
10 metil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il] isobutiramida; e 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil isobutiramida,
 - de uma concentração variando de 50 a 75% (peso/peso) do peso total da composição de manteiga de cacau, e
 - de 2 a 8% (peso/peso) do peso total da composição de um
15 emulsificante comestível,

 sendo que o emulsificante é selecionado do grupo consistindo em lecitinas e triglicerídeos poliglicolizados, e

 a razão entre o peso de dose do composto ativo e sua solubilidade na composição sendo igual a ou superior a 1,2 mL.

- 20 2. Composição de matriz de lipídeo auto-emulsificante de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o emulsificante é lecitina de soja.

3. Composição de matriz de lipídeo auto-emulsificante de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a razão entre o peso
25 de dose do composto ativo e sua solubilidade na composição varia entre 1,2 e
10 mL.

4. Composição de matriz de lipídeo auto-emulsificante de acordo com a reivindicação 3 caracterizada pelo fato de que a razão entre o peso de
30 dose do composto ativo e sua solubilidade na composição varia entre 3 e 7 mL.

5. Processo para preparação de uma composição de matriz de

lipídeo auto-emulsificante, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 caracterizado pelo fato de que compreende misturar, com base no peso total da composição:

- adoçantes e/ou aromas,
- 5 - de 0,01% a 15% (peso/peso) de um composto ativo, o qual é selecionado do grupo consistindo 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-metil-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il) isobutiramida; 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il] isobutiramida; e 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil isobutiramida
- 10 - de 50 a 75% (peso/peso) de manteiga de cacau, e
- de 2 a 8% (peso/peso) de um emulsificante comestível,
- a razão entre o peso de dose do composto ativo e sua solubilidade na composição sendo igual a ou superior a 1,2 mL.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO DE MATRIZ DE LIPÍDEO AUTO-EMULSIFICANTE PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO"**.

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para administração oral de um composto ativo mostrando uma biodisponibilidade de 20% ou menos. A composição compreende, baseado em seu peso total, de 0,01% a cerca de 15% (peso / peso) de dito composto ativo molecularmente dissolvido na composição, de 30 a 80% (peso / peso) de uma ma-
10 triz de lipídeo comestível e de 1 a 20% (peso / peso) de um emulsificante comestível, a razão entre o peso de dose do composto ativo e sua solubilidade na composição sendo igual a ou maior do que 0,6 ml. A alta porcentagem de gordura (30-80%) permite aumentar consideravelmente a quantidade da droga molecularmente dispersa na forma de dosagem, assim permi-
15 tindo redução significativa de número de doses unitárias que têm de ser tomadas diariamente pelos pacientes.