

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(43) Data de Publicação Internacional
30 de Agosto de 2012 (30.08.2012) WIPO | PCT

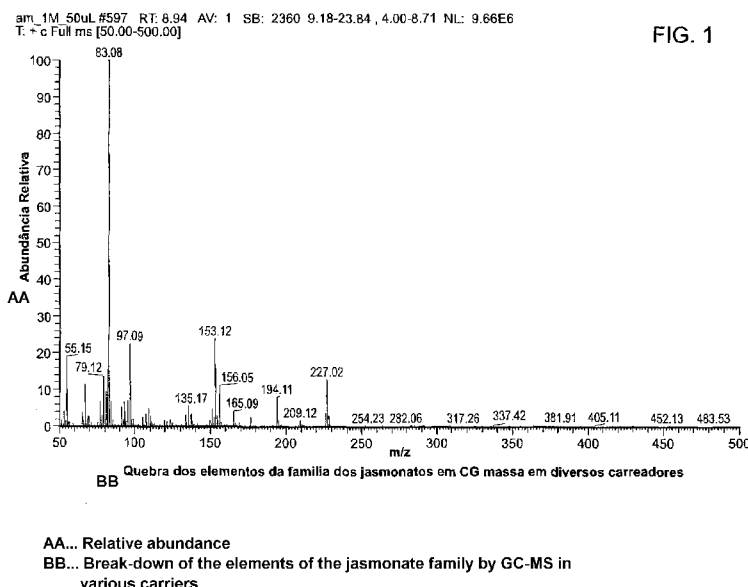
(10) Número de Publicação Internacional
WO 2012/114196 A1

- (51) Classificação Internacional de Patentes :
A61K 31/724 (2006.01) B82Y 5/00 (2011.01)
A61K 31/015 (2006.01)
- (21) Número do Pedido Internacional : PCT/IB2012/000364
- (22) Data do Depósito Internacional : 27 de Fevereiro de 2012 (27.02.2012)
- (25) Língua de Depósito Internacional : Português
- (26) Língua de Publicação : Português
- (30) Dados Relativos à Prioridade :
PI1100297-2
25 de Fevereiro de 2011 (25.02.2011) BR
- (63) Aparentado/a a um pedido anterior por "continuation" (CON) ou "continuation-in-part" (CIP) :
US SZ269252976 (CIP miss)
Depositado em 25 de Fevereiro de 2011 (25.02.2011)
- (71) Requerente (para todos os Estados designados, exceto US) : NANOCARE TECHNOLOGIES, INC. [US/US];
136 E 55th Street, 3J, New York, NY, 10022 (US).
- (72) Inventor; e
- (75) Inventor/Requerente (para US unicamente) : FEHR PEREIRA LOPES, José, E. [BR/BR]; Alameda das Goiabeiras 325, Sao Carlos - SP, Cep: 13560-001 (BR).
- (74) Mandatários : ELFIRI, Ivor, R. et al.; Mintz, Levin, Cohn, Ferris, Glovsky and Popeo PC, One Financial Center, Boston, MA 02111 (US).
- (81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY,

(Continua na página seguinte)

(54) Title : PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING COMPOUNDS OF THE JASMONATE FAMILY

(54) Título : FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO COMPOSTOS DA FAMÍLIA DOS JASMONATOS



(57) Abstract : The present invention relates to pharmaceutical formulations comprising at least one jasmonate compound of the family of the jasmonate compounds, combined with a carrier, such as the inclusion compounds, in particular those capable of forming nanoencapsulation or microencapsulation systems. The invention generally relates to inclusion complexes which include jasmonate compounds.

(57) Resumo : A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas compreendendo pelo

(Continua na página seguinte)

WO 2012/114196 A1



CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *antes da expiração do prazo para modificar as reivindicações e a republicar na eventualidade de receção de tais modificações (Regra 48.2(h))*

Publicado:

— *com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))*

menos um compound jasmonato da família jasmonato de compostos em combinação com um portador, tais como os compostos de inclusão, particularmente aqueles com capacidade de formar nano ou sistemas de microencapsulação. A invenção geralmente se refere a complexos de inclusão, que inclui compostos jasmonato.

**FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO
COMPOSTOS DERIVADOS DO METABOLISMO,
CATABOLISMO DOS ELEMENTOS DAS FAMILIAS DOS
JASMONATOS E SEUS DERIVADOS CARREADOS EM MICRO
E OU NANOCARREADORES.**

CAMPO DA INVENÇÃO:

A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas compreendendo pelo menos um derivado do metabolismo de qualquer elemento da família dos jasmonato, podendo ser simples, modificado, composto, natural e ou sintético, onde tais compostos possam estar combinação com um carreador e ou carreado, tais como os compostos de inclusão, particularmente aqueles com capacidade de formar nano ou sistemas de microencapsulação. A invenção geralmente se refere a complexos de inclusão, que inclui compostos derivados do metabolismo dos elementos da família dos jasmonatos.

A família de compostos jasmonato (aqui também referido como compostos jasmonato) é caracterizado por uma estrutura do tipo ciclopentanona, é um grupo de hormônios vegetais que ajuda a regular o crescimento e o desenvolvimento das plantas. Compostos particulares jasmonato são o ácido

jasmonico e seus ésteres, tais como metil jasmonato (MeJA). A patente CA2630666 este documento é um exemplo de compostos jasmonato.

Assim como os hormônio denominado prostaglandina, encontrada em mamíferos, os jasmonatos são derivados de uma ciclopentanona, biossintética e também derivada de ácidos graxos. As prostaglandinas estão biossintetizada a partir do ácido linolênico pela via eicosanóides, contendo, também um anel ciclopentanona.

Neste contexto, a menção do metabolismo do jasmonato, onde inumeros compostos englobam este processo, podendo cada um deles apresentar uma funcao, unica ou coadjuvante ao efeito conhecido de alguns elementos pertencentes a familia dos jasmonatos, objeto ja de patente anterior. Tais moleculas decorrentes do metabolismo dos elementos da familia dos jasmonatos, podem ser modificadas artificialmente, para que tenha sinergismo em sua acao, seja ela, novamente, e isolada ou nao. Citando aqui, como exemplo, com as substituições ou inclusões de moléculas de amina ou amida ou qualquer outra substância capaz de aumentar os efeitos especificos de tais moleculas, como, também, a transformação do anel ciclopentanona em um anel ciclopentenona. Tais modificações incluem inclusões, substituições, conjugações, acréscimos, reduções ou quaisquer outros processos químicos, com quaisquer outros componentes.

Nano ou micro carreadores, aqui entendida, esta se englobando os agentes que formam compostos de inclusão, como ciclodextrinas (CDs), as conhecidas como nativas α , β e γ -CD, porem aqui, particularmente as ciclodextrinas modificadas como também compostas. Esta invenção abrange qualquer sistema que pode formar compostos inclusões, além das referidas

ciclodextrinas. Pode-se definir nesses termos uma série de moléculas de com capacidade de carrear, as partículas e agregados como micro ou nanopartículas em geral, dentre os quais podemos citar os diversos polímeros e polímeros alternativos, co-polímeros, lipossomas, dendrímeros, nano esferas metálicas, polímeros mistos, biopolímeros, transportadoras estruturas de carbono, sílica estrutura transportadoras, transportadores estruturas de silício, injetável nanocarriers micro ou nanopartículas.. sendo que todos estes podem ser carreadores na sua forma simples, como os mesmos podem estar conjugado, ou modificado das tais formas simples ou compostas entre si: eletricamente, magneticamente, quimicamente, radioativamente, fisicamente modificado, termicamente, roboticamente.

Os compostos de inclusão da invenção é para se obter a acumulação no alvo desejado, adentrando a células por receptores específicos ou por poros por meio da permeabilidade da membrana, reforçando assim, os efeitos da retenção, e agindo como terapia alvo, tais nanocarreadores ou micro carreadores podem estar associados a anticorpos, peptídeos ligantes diversos, elementos biológicos, derivados de fungos, vírus e bactérias, bem como derivados de proteínas, lipídios advindos, de fontes biológicas ou ácidos nucleicos que quando anexado ao nanocarreadores podem reforçar ainda mais a sua capacidade de reconhecimento e internalização, da molécula carreada, no tecido alvo. Outros carreadores, de acordo com a invenção, por exemplo, podem incluir também nanocarreadores adicionados a estímulos ativado no meio extracelular, como nano e micro suspensões, nano tubos, nanobarras ou micro e nanofilamentos, nanofios, catiônicos SLN (portadores de nanopartículas lipídicas sólidas), gelatina NP (nanopartículas),

transportadoras, PLGA (poli ácido láctico, ácido poliglicólico) copolímeros NP, nanoesferas de PLGA, as transportadoras estrutura hidrogel NP, CPP (peptídeo penetração celular) transportadoras estrutura PN, micelas poliméricas conhecido como immunomicelles, NPs funcionalizadas, nano estruturas transportadoras cristais.

A invenção diz respeito ao efeito anticancerígeno reforçado fornecido por complexos de inclusão, ou seja, compostos derivados do metabolismo dos elementos da família dos jasmonatos em compostos de inclusão, como as drogas inibidoras de condição (deficiência de oxigênio) hipóxia do tecido neoplásico. Sem estar vinculada a teoria, é que acreditava que os compostos jasmonatos e os elementos de seu metabolismo exercem seus efeitos em muitos caminhos bioquímicos fundamentais – dentre os quais: interferência na síntese do DNA, tais como no efeito de transcrição, tradução, regulação gênica e produção de energia - em condições de anoxia, como o sistema de glicol anaeróbico, que funcionam melhor em hipóxia e são esses caminhos que estão regulados e bem conhecido na célula cancerosa em estado de hipóxia. Em mais detalhes, acredita-se que o efeito da invenção é sobre as caspases (peptidase apoptose e de cisteína), que catalisa a clivagem da proteína pró-apoptótica. Quando os complexos de inclusão, relatados nesta invenção, estão envolvidos em qualquer circunstância ou de qualquer modo, como elementos reguladores celulares como exemplo: com BH-3, os membros da família Bcl-2 exerçam exclusivamente suas atividades sobre os membros anti-apoptóticos da família (Bcl-2, Bcl-xL), qualquer ação por parte desta invenção que permite a composição inventada que aumente a Bak e Bax por translocar para a membrana externa da mitocôndria, todo o processo

que pode atuar no processo da disfunção conhecida e característica da membrana mitocondrial das células neoplásicas e assim, ocasionar a liberação de proteínas pró-apoptóticas, tais como o citocromo c e / Smac DIABLO, um antagonista dos inibidores da apoptose proteínas (IAPs).

Em geral, o fenômeno da inclusão pode ser caracterizada pela reação ilustrada exemplo de formação como esquema abaixo:

Os denominados complexos de inclusão de hóspedes moleculares, formam novos compostos.

Os compostos formados com essas formulações, de acordo com esta invenção, são sistemas eficientes para proporcionar os membros da degradação e do metabolismo fisiológico dos elementos da família jasmonato e de seus possíveis derivados para atuar sobre as células-alvo específicas. Essas células-alvo pode ser caracterizada tipicamente como as células cancerosas, porém pode ser usada em outras células ou alvos, atingidos por processos inflamatórios ou por doenças virais, bacterianas, fúngicas, cicatrização e analgésica.

Os complexos de inclusão deste ato invenção mostram-se com um desempenho eficiente apresentando uma redução significativa da toxicidade destes compostos oriundos do processo de degradação ou do metabolismo dos elementos que compõem a família dos jasmonatos e de seus derivados, promovendo a estabilização química de sua estrutura molecular, evitando a degradação, por exemplo, por hidrólise e oxidação.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

As moléculas oriundas da degradação do metabolismo dos compostos da família Jasmonatos algumas são caracterizados pelo anel ciclopentanona. Os jasmonatos são conhecidos como hormônios vegetais produzidos e numa situação de estresse por vegetais. Qualificado como ciclopentanonas, o jasmonatos são conhecidos como potentes anticorpos *in vitro* e relatou como agentes eficientes para reduzir os tumores de células *in vivo*, tal como indicado no documento de patente US6469061, onde uma lista de compostos da família jasmonato também é citada.

Mas esta invenção refere-se ao fato de que os compostos decorrentes do processo de degradação ou metabolizados podem exercer por si so, os efeitos até agora creditados aos elementos da família dos jasmonatos. Ou seja, no processo de degradação fisiológica do composto micro ou nanocarreado, o ou os elementos que irão fazer o efeito desejado é um ou mais subprodutos originado na quebra do elemento jasmonato. Com isto, o nanocarreamento destas substâncias, evitaria que outras substâncias que por ventura possam estar compostas ou vier a ser formadas, também, na degradação metabólica dos os elementos da família dos jasmonatos necessitem ser administrada, quando seu efeito possa ser inócua, ou até mesmo tóxico. Estas moléculas carregadas, ativas ao efeito esperado, podem ser direcionada diretamente no alvo desejado.

Portanto, proteger os compostos ativos, decorrente do metabolismo do jasmonato incluindo-os em compostos de inclusão foi um caminho óbvio,

evitando que o tal principio possa sofrer degradacao especifica antes, de atingir o alvo desejado, pelo metabolismo corporeo. E tambem, para que somente seja levada para o alvo necessario, a parte ativa que compoe, para aquela disfuncao, encontrada dentro da estrutura dos elementos da familia dos jasmonatos.

DESCRIÇÃO DO DETALHE DE INVENÇÃO

Um determinado grupo de compostos de nominados como sendo familia dos jasmonato, adequado para esta invenção, o compostos derivados do processo de metabolizacao, catabolizacao dos elementos da familia dos jasmonatos é escolhido a partir dos acidos metillicos, ácidos jasmonico, o ácido 7-iso-jasmonato, o ácido 9,10-dihidrojasmonato, ácido 2,3-dihidrojasmonato, 3,4-dihidrojasmonato ácido 3,7 - ácido dihidrojasmonato, ácido 4,5-dihidrojasmonato, ácido diidro-7-isojasmonato, ácidos cúbicos act, lactonas, ácido 6-epi-curcubico, ácido 12-dihidrojasmonico, | ácido 12-dihidrojasmonicos lactonas, ácido 11-hidrojasmonico , ácido 8-hidrojasmonico, ácido homojasmonico, ácido dihomojasmonico, ácido 11-hidroxi-dihomojasmonico, ácido 8-hidroxi-dihomojasmonico, ácido tuberónico, ácido tuberónico-O-glucopiranosidico, ácido 5,6-dihidrojasmonico, ácido 6,7-dihidrojasmonico, ácido 7,8-dihidrojasmonico, cis-jasmônico, dihidrojasmonico, methilhidrojasmonico, o ácido jasmônico conjugados com aminoácidos ou menor escala com ésteres de cadeia alquílica.

que tem como principais moléculas compostas pelo metabolismo e da degradação destes elementos, simples e ou compostos: derivados de qualquer molécula oriunda de qualquer elemento da família dos jasmonatos obtidos pelos processos de oxidações, reduções, hidroxidesidrogenações, hidroxilações, por ações enzimáticas, tal qual a PGDH, responsável pela quebra destes compostos similares da prostaglandina, em álcool alílico em carbonila cetônica, formações de metilados, que poderão ser de forma simples e compostas juntamente com outros elementos decorrentes da degradação da molécula. Estes agentes formados a partir da degradação da molécula da família dos jasmonatos, podem ser isolados e serem carregados com os veículos citados nesta patente, afim de possibilitar diversas ações específicas dos derivados nos sítios alvos esperados. Ao invés de toda molécula da família do jasmonato ser usada, pode ser usado somente seu derivado ativo, formado a partir de sua degradação e formação consequente de novos subprodutos ativos, pela simples ação isolada da submolécula formada ou pela sua associação a outros elementos do metabolismo e também de catabolismo fisiológico.

A família das moléculas formadas pela degradação dos compostos jasmonato também englobam compostos que podem ser preparados como pró-drogas através de todos os processos conhecidos, por exemplo através de uma associação com cadeias de amida de ésteres, e de qualquer outra substância de carácter mineral ou biológica. As denominadas como sendo pró-drogas, neste contexto, diz respeito às estruturas que são metabolizadas no interior do ambiente químico do corpo de um animal, passando por reações de hidrólise, como oxidação / redução, ou catabólicos e metabólicos

reações orgânicas, às vezes, uma molécula de travagem e que possam produzir outros compostos, com ação metabólica ou catabólica dos compostos remanescentes, que atuam como medicamentos.

Especificamente, a presente invenção pretende obter um desempenho anti-câncer útil neste produto final, utilizando os complexos de inclusão. Podendo também ser usados em doenças virais, bacterianas, fungicas, autoimunes, antienvhecimento, cicatrização, antiinflamatória, analgésica, de atividade neurológica, reparadora, cosmética, Os membros da família jasmonato, bem como seus derivados, tipicamente oleosa e com baixa solubilidade (portanto, muito perigoso para ser injetada por via endovenosa nos pacientes, devido ao risco de embolia), quando os mesmos são carregados, tornam-se agentes solúveis apresentando uma farmacocinética melhor, capaz de ser administrada em todos os tipos de usos, por exemplo, oral, intra dérmica, derme, cirúrgica, por via tópica, da epiderme e da mucosa, em anexos da pele, em procedimentos endoscópicos, bem como utilizações orifício intra, os procedimentos laparoscópicos, nutrição parenteral, no intra procedimentos, punção lombar, em procedimentos cosméticos, sub-processos dérmicos, transdérmica punções, espinhal ou outros procedimentos, intramuscular, por inalação, oculares, dentárias, como administrações endógenas, sublingual, subcutânea, o uso retal, ou quaisquer outros usos via mucosas. Usos da invenção compreendem as áreas de cuidados de saúde, suplementos alimentares, veterinária, agricultura, indústria e cosméticos.

A invenção também compreende compostos com as mudanças no anel ciclopentanona jasmonato, aumentando ou fazer substituições, transformando-o em ciclopentenônicas, ou adicionar outros elementos à sua

estrutura, o que não pode prejudicar e até mesmo melhorar seus efeitos. Os elementos da família dos jasmonatos e seus compostos também podem ser usado para a fabricação de novos compostos a serem incluídos dentro do nano ou microcarregadores.

Os termos de micro e nanopartículas aplicáveis a todos os tipos de estruturas de transporte distintos, tais como nano esferas, cápsulas na forma de nano, ou micro cápsulas que podem transportar as moléculas derivadas da degradação e do metabolismo dos elementos da família dos jasmonato, revisto nesta invenção. Nanoesferas são conhecidos como sistemas em que os princípios ativos são homogeneamente disperso ou solubilizado no interior de uma matriz polimérica, o sistema obtido é singular, sem distinção observada entre o anfitrião e a molécula carregada.

Nanocápsulas são sistemas onde é possível identificar as duas fases de compostos. Em nanocápsulas, é possível distinguir a diferença entre as duas partes, o anfitrião e o convidado, por exemplo, como fases sólida e líquida. Nestes casos, as substâncias estão envolvidas com uma matriz polimérica, geralmente uma membrana de isolamento do núcleo.

Ciclodextrinas (CDs) são portadores exemplar de compostos para a inclusão. Eles são conhecidos como sendo oligossacarídeos cíclicos formados por DL (+) unidades de glicose ligadas por uma cadeia-1,4-COC. CDs são obtidos pela degradação enzimática do amido com a enzima CGTase glicotransferase. As CDs nativas são definidos pelo número de unidades de glicose: α , β e γ -CDs têm 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente.

Do ponto de vista estrutural, os CDs são moléculas em forma de cone. Na estrutura molecular de CDs existem duas regiões hidrofóbicas e hidrofílicas.

Dentro da cavidade de CDs do carácter hidrofóbico é predominante. Esta característica é importante para orientar a molécula convidada a colocar-se espontaneamente dentro desta cavidade. Este princípio é chamado de fenómeno de formação de compostos de inclusão. Em aspectos termodinâmicos as regras de formação espontânea de que os sistemas de energia mais baixos são os mais prováveis de ocorrer. A formação de compostos de inclusão ocorre porque é o estado mais baixo de energia entre as moléculas com efeito hidrofóbico. Além disso, a parte hidrofílica, fora da cavidade CD, contribui para a estabilidade dos compostos de inclusão formados.

Outras ciclodextrinas que, há muitos outros elementos e moléculas, naturais, sintéticos, misturas semi-sintéticos que agem como nanocarreadores, capazes de transportar as substâncias em seu interior, por exemplo, as drogas medicinais. A invenção engloba qualquer micro e nanopartículas capazes de encapsular compostos derivados da quebra dos jasmonatos e compostos derivados.

É igualmente abrangidos por ele a invenção familiares jasmonato associados com elementos que proporcionam propriedades específicas, tais como as propriedades magnéticas, propriedades elétricas, químicas, propriedades de sensibilidade fotografia, propriedades morfológicas, propriedades aceitação ou determinadas como bio compatível, as com propriedades de não-rejeição, propriedades fisiológicas, propriedades de inducoes de respostas corporeas, propriedades de proteção, propriedades para uso dental, propriedades orgânicas, uso em ataxia orgânica (incapacidade de coordenar movimentos musculares voluntários) o efeito, todos os tipos de propriedades para o

tratamento de ataxia, as propriedades da radiação, propriedades de guiamento remoto controlado do hospedeiro micro ou nano, propriedades de fluorescência, as propriedades térmicas ; compostos oriundos da degradação e ou metabolização dos elementos da família dos jasmonatos associados ou modificados por componentes orgânicos, componentes lipídicos, componentes metálicos, componentes de carbono, componentes informáticos, bactérias, vírus, fungos, fluidos corporais, elementos linfáticos e sangue, elementos químicos utilizados na quimioterapia, particularmente metais como zinco, cobre, selênio, ou misturas de qualquer uma dessas alternativas.

Um exemplo particular de moléculas que podem formar estruturas de suporte micro ou nano inclusão úteis para a invenção são blocos de co-polímeros como Pluronic, um polímero hidrofílico relativo e poli- ϵ -caprolactona obtidos pela ruptura do anel da ϵ -caprolactona na presença de PEO -PPO-PEO e catalisador de octano estano.

A invenção também refere-se à micro e nano partículas incluindo compostos derivados do metabolismo dos elementos das famílias dos jasmonato na interação com as drogas tais como drogas inibidoras para o estado hipóxia do tecido normal ou câncer; compostos derivados do metabolismo dos elementos das famílias dos jasmonato na interação com as moléculas que exercem o seu efeito nas vias fundamentais bioquímicas - na síntese do DNA, transcrição, tradução, regulação gênica e produção de energia - inicialmente desenvolvido em condições de anoxia, como o sistema de glicólise anaeróbica, que funciona melhor em hipóxia e são esses caminhos que estão up-regulated na célula cancerosa hipóxica.

EXEMPLO

As seguintes análises foram realizadas com o GC / MS (cromatografia gasosa / espectrometria de massa), demonstrando as possíveis quebras dos elementos que compoem a familia dos jasmonatos e tambem as inclusoes de tais elementos em diversos nanocarreadores tais como os dendrímeros e CDs para comparar o comportamento analítico. O dendrímero utilizado foi PAMAM (amido amina poli). A ciclodextrina foi utilizado β -ciclodextrina.

A preparação dos complexos de inclusão foi realizada de acordo com Rajewski RA, Stella VJ. aplicações farmacêuticas das ciclodextrinas. 2. Na entrega da droga in vivo. J Pharm Sci 1996; 85 (11) :1142-69. Compostos de inclusão, ou nano / micro transportadoras com jasmonates podem ser preparados através da mistura de uma concentração diferente de zero de um ou mais compostos jasmonato com até uma proporção molar equivalente da molécula de acolhimento. O processo de preparação também incluem misturar o composto oriundos do metabolismo do elemento da familia dos jasmonatos em uma solução de água ou outra solução com sais farmacêutica aceitável. A solução resultante é agitado até a dissolução total dos componentes do solvente. O tempo de mistura é de algumas horas até que a mistura atinge o equilíbrio termodinâmico.

A Figura 1 mostra os resultados do análise do nanoencapsulamento de um dos derivados do metabolismo do metil jasmonato, carregado por dendrímeros, ciclodextrinas naturais, nanoesfera de ouro e Figura 2 mostra os resultados para β -CD, ambos com metil jasmonato.

Os dados experimentais foram obtidos com a GC com a coluna sobre a temperatura de 50oC, a temperatura de injeção de 250oC, o modo de controle linear de fluxo, o fluxo total de 50,0 mL / min, coluna de fluxo 1,70 mL / min, o percentual relativo à incorporação de metil jasmonato dentro β - CD foi de 98-99%, e cerca de 95% para o PAMAM dendrímero.

Comparando-se o pico 1 com 2, o pico 2 é o metil jasmonato sozinho e pico 1 é a inclusão compostos formados, em ambos os casos, o pico 1 é claramente diferente e prova que a associação molecular.

REVENDICACOES

1. Formulação farmacêutica, que tem como principais moléculas compostas pelo metabolismo e da degradação destes elementos, simples e ou compostos: derivados de qualquer molécula oriunda de qualquer elemento da família dos jasmonatos obtidos pelos processos de oxidações, reduções, hidroxidesidrogenações, hidroxilações, por ações enzimáticas, tal qual a PGDH, responsável pela quebra destes compostos similares da prostaglandina, em álcool alílico em carbonila cetônica, formações de metilados, que poderão ser de forma simples e compostas juntamente com outros elementos decorrentes da degradação da molécula.

2. Formulação farmacêutica da reivindicação 1 onde o carreador é um elemento ou mais em tamanho de micrometros ou nanometros.

3. Formulação farmacêutica da reivindicação 1 onde o compostos derivados do processo de metabolização, catabolização dos elementos da família dos jasmonatos é escolhido a partir dos ácidos metílicos, ácidos jasmonico, o ácido 7-iso-jasmonato, o ácido 9,10-dihidrojasmonato, ácido 2,3-dihidrojasmonato, 3,4-dihidrojasmonato ácido 3,7 - ácido dihidrojasmonato, ácido 4,5-dihidrojasmonato, ácido diidro-7-isojasmonato, ácidos cúbicos act, lactonas, ácido 6-epi-curcubico, ácido 12-dihidrojasmonico, | ácido 12-dihidrojasmonicos lactonas, ácido 11-hidrojasmonico , ácido 8-hidrojasmonico, ácido homojasmonico, ácido dihomojasmonico, ácido 11-hidroxi-dihomojasmonico, ácido 8-hidroxi-dihomojasmonico, ácido tuberónico, ácido tuberónico-O-glucopiranosídico, ácido 5,6-dihidrojasmonico, ácido 6,7-dihidrojasmonico, ácido 7,8-dihidrojasmonico, cis-jasmônico,

dihidrojasmonico, methilhidrojasmonico, o ácido jasmônico conjugados com aminoácidos ou menor escala com ésteres de cadeia alquílica.

4. Formulação farmacêutica da reivindicação 1 onde compostos derivados do metabolismo dos elementos das famílias dos jasmonatos é coligado a qualquer outro elemento do metabolismo fisiológico.

5. Formulação farmacêutica da reivindicação 1 onde o carreador é escolhido a partir de, qualquer conjunções com glicose e seus derivados tais como as frutoses, lactoses, como também sobre forma inclusional com ciclodextrinas α , β e γ -ciclodextrina., dendrímeros, nanoesferas, nanofios, nanotubos, nanofilamentos, nanocondutores, lipossomas, nanorobos, agentes biológicos, proteínas, polimeros, e qualquer outro agente de nano e ou micro carreamento.

6. Formulação farmacêutica da reivindicação 1 onde o transportador é ciclodextrinas modificadas artificialmente podendo ser puras e ou compostas com outros elementos, também de morfologia e tamanhos diferentes das ciclodextrinas naturais.

7. Formulação farmacêutica da reivindicação 1 onde ele compreende pelo menos um outro agente quimioterápico, analgesico, antiinflamatório, antibioticos, antifungicos, antisseptico, cicatrizante, quelantes, interferonas e outros sinalizantes celulares, corticoesteroides, fitoterápicos, elementos bioativos, enzimaticos, como co-enzimas, óleos vegetais e ou animais, hormonais, proteicos, lipídicos, substratos e ou elementos embrionários animais, peçonhas totais de fontes diversas, e ou na sua forma fracionada, oligoelementos, vitaminas, aminoácidos, derivados biológicos e ou plasmaticos, derivados celulares especificos, como anticorpos modificados e

ou monoclonais e toda a abrangência das células do sistema imune e humoral.

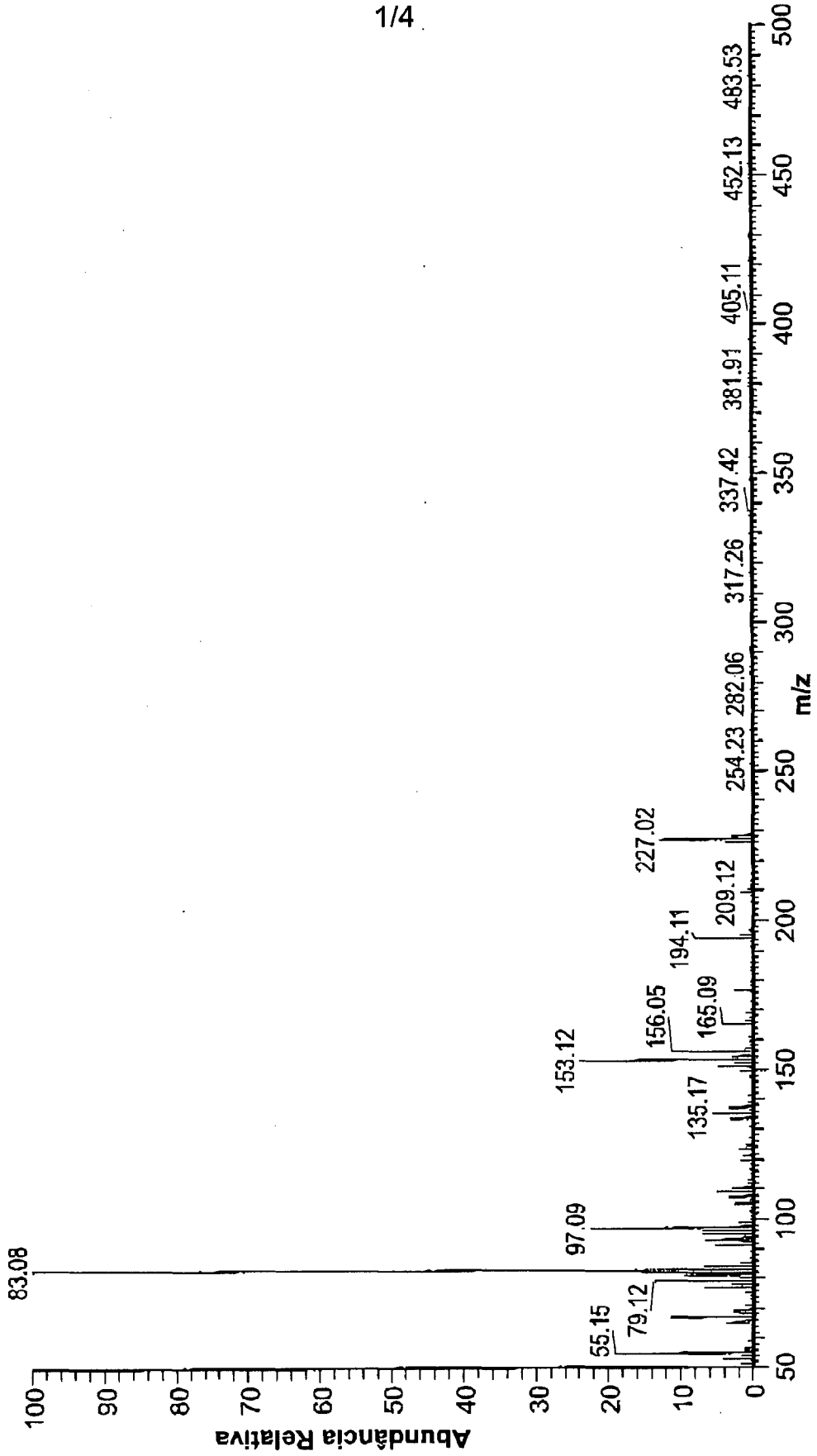
8. O uso da formulação farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-7 na prevenção e tratamento de doenças e nos processos de produção de cosméticos e outras formas terapêuticas.

9. O uso da formulação farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1-8 na fabricação de um medicamento para a prevenção e tratamento do câncer.

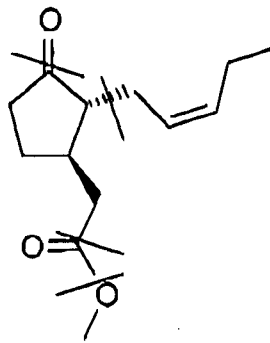
10. Medicamento compreendendo a formulação farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1 a 9 e excipientes farmacêuticamente aceitáveis, alimentícios, manufaturas, veterinários, agrícolas e industriais

am_1M_50uL #597 RT: 8.94 AV: 1 SB: 2360 9.18-23.84 , 4.00-8.71 NL: 9.66E6
T: + c Full ms [50.00-500.00]

FIG. 1

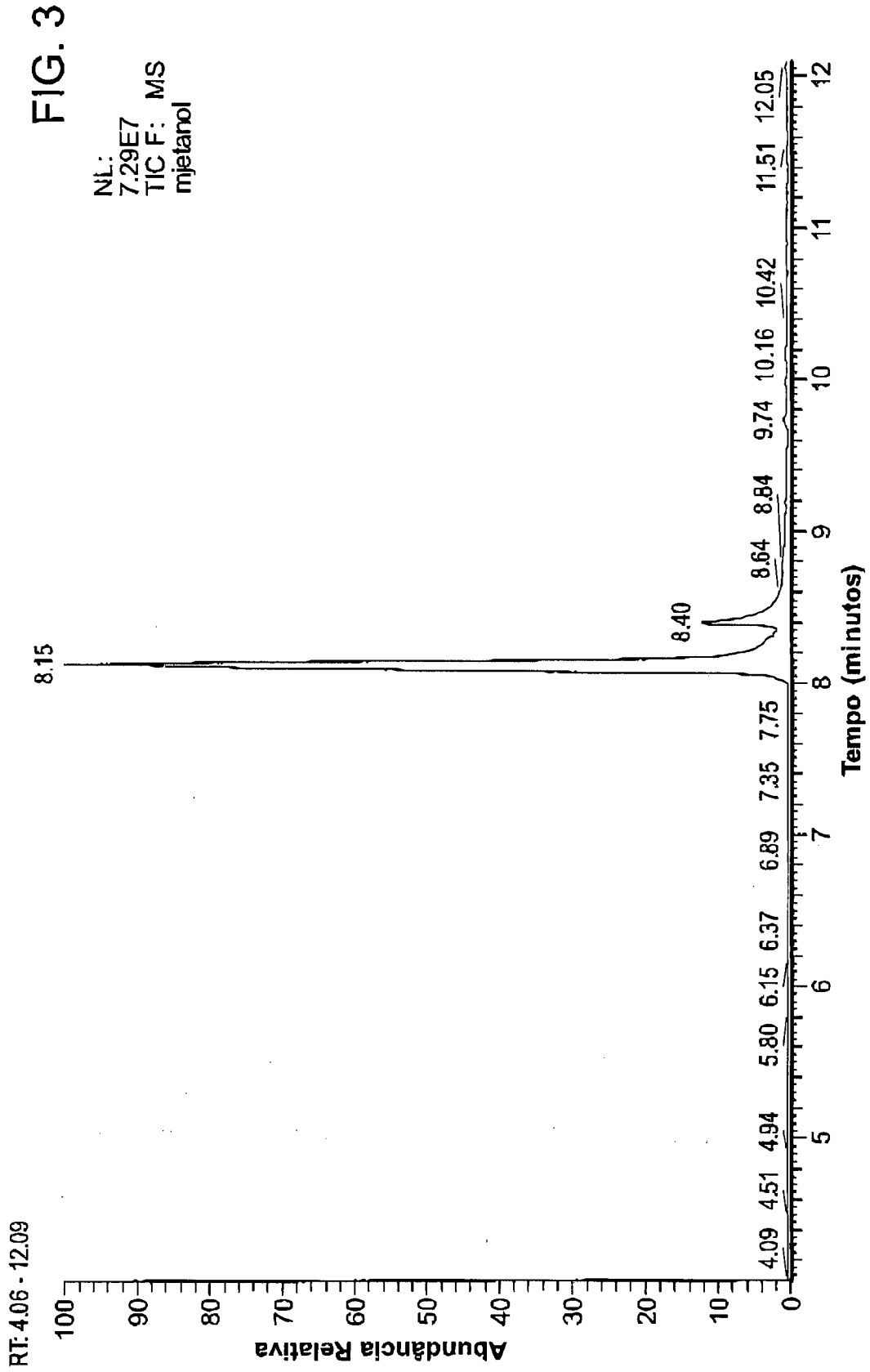


Quebra dos elementos da família dos jasmonatos em CG massa em diversos carreadores



Possíveis pontos de quebra

FIG. 2



CG Massa do nanocarreamento de um elemento da família dos jasmonatos, formados a partir de hidroxilacao

FIG. 4

227.05	22	$C_{13}H_{20}O_3$ Metil Jasmonato
209.07	4	$C_{13}H_{21}O_2$ (-OH)
194.07	10	$C_{12}H_{17}O_2$ (-CH ₃ O)
165.07	4	$C_{11}H_{16}O$ (-C ₂ H ₃ O ₂)
156.00	13	$C_8H_{11}O_3$ (-C ₅ H ₉)
153.12	28	$C_{10}H_{14}O$ (-C ₃ H ₅ O ₂)
135.14	6	$C_{10}H_{15}$ (-C ₃ H ₅ O ₂ e OH)
109.09	5	$C_7H_8 O$ (-C ₅ H ₉ e CH ₃ O ₂)
97.07	19	$C_6H_8 O$ (-C ₅ H ₉ e C ₂ H ₃ O ₂) Metilciclopentanona
83.05	100	Ciclopentanona
82.04	18	Ciclopentanona
55.05	12	C ₂ H ₃ O

Elementos da quebra em CG Massa dos principais componentes da família dos jasmonatos

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 2012/000364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		<i>A61K 31/724 (2006.01)</i> <i>A61K 31/015 (2006.01)</i> <i>B82Y 5/00 (2011.01)</i>
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K 31/015, B82B 1/00, B82Y 5/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
DB "Rossiskaya meditsina", Medline, VINITI, Esp@cenet, PatSearch		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/006392 A3 (FEHR PEREIRA LOPES, JOSE E.) 21.01.2010, claims	1-10
X	WO 2002/080890 A2 (RAMOT UNIVERSITY AUTHORITY FOR APPLIED RESEARCH AND INDUSTRIAL DEVELOPMENT LTD.) 17.10.2002, examples, claims	1, 3, 4, 7, 8, 9, 10
X	WO 2009/106662 A1 (UNIVERSIDAD DE ALICANTE et al.) 03.09.2009, examples, claims	1, 3, 4, 5, 6, 10
A	US 2009/0098200 A1 (SOLUBEST LTD.) 16.04.2009, paragraph [0122], examples, claims	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
05 June 2012 (05.06.2012)		05 July 2012 (05.07.2012)
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1		Authorized officer E. Kurilchenko
Facsimile No. +7 (499) 243-33-37		Telephone No. (495)531-64-81

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO **A61K 31/724 (2006.01)**
A61K 31/015 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

A61K 31/015, B82B 1/00, B82Y 5/00

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

DB "Rossiskaya meditsina", Medline, VINITI, Esp@cenet, PatSearch

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
X	WO 2010/006392 A3 (FEHR PEREIRA LOPES, JOSE E.) 21.01.2010	1-10
X	WO 2002/080890 A2 (RAMOT UNIVERSITY AUTHORITY FOR APPLIED RESEARCH AND INDUSTRIAL DEVELOPMENT LTD.) 17.10.2002, exemplos, reivindicações	1, 3, 4, 7, 8, 9, 10
X	WO 2009/106662 A1 (UNIVERSIDAD DE ALICANTE et al.) 03.09.2009, exemplos, reivindicações	1, 3, 4, 5, 6, 10
A	US 2009/0098200 A1 (SOLUBEST LTD.) 16.04.2009, paragraph [0122], exemplos, reivindicações	1-10

Documentos adicionais estão listados na continuação do Quadro C

Ver o anexo de família da patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.	"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita com o depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.
"E" depósito ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional.	"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.
"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial (como especificado).	"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.
"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.	"&" documento membro da mesma família de patentes.
"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.	

Data da conclusão da pesquisa internacional

05 Junho 2012 (05.06.2012)

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

05 Julho 2012 (05.07.2012)

Nome e endereço da ISA/

Funcionário autorizado

Nº de fax:

Nº de telefone: