



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

(11) PI 0206723-4 B1

(22) Data do Depósito: 27/12/2002

(45) Data de Concessão: 12/06/2018



(54) Título: FASES LÍQUIDO-CRISTALINAS (LAMELAR E CÚBICA) COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO PARA USO TÓPICO DAS PRÓ-DROGAS: ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO (5-ALA) E SEUS ÉSTERES DERIVADOS METIL, BUTIL, HEXIL, OCTIL E DECIL, USADOS NA TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD) E/OU FOTODIAGNÓSTICO (FD)

(51) Int.Cl.: A61K 31/16; A61P 17/02

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP

(72) Inventor(es): ROZANE DE FÁTIMA TURCHIello; FLÁVIA CRISTINA BONILHA VENA;
REGILENE STELUTI; ANTÔNIO CLAUDIO TEDESCO; MARIA VITÓRIA LOPES BADRA BENTLEY

Relatório Descritivo da Patente de Invenção **“Sistema de liberação para uso tópico e processo de obtenção de Sistema de liberação para uso tópico”**.

[01] A presente invenção está relacionada ao campo de sistemas de liberação de fármacos (pró-drogas), de aplicação tópica na Terapia Fotodinâmica (TFD) e/ou para Fotodiagnóstico (FD). Particularmente, está relacionada a sistemas de liberação usando as fases líquido-cristalinas lamelar e cúbica para propiciar o aumento da absorção cutânea das pró-drogas ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e seus ésteres derivados: metil, butil, hexil, octil e decil, ou qualquer outro éster derivado do 5-ALA.

[02] A Terapia Fotodinâmica vem recebendo especial atenção e sendo intensamente investigada nos últimos anos, por ser considerada uma técnica extremamente eficaz e seletiva na destruição de displasias e carcinomas “*in situ*”. Em comparação com outras técnicas de tratamento de câncer, a Terapia Fotodinâmica tem a grande vantagem de ser menos traumática para o paciente, devido a sua ação localizada. O tratamento envolvendo Terapia Fotodinâmica é baseado na administração sistêmica ou tópica de compostos fotossensíveis que possuem uma retenção seletiva pelas células cancerígenas, e a subsequente iluminação com luz de comprimento de onda adequada. As reações fotodinâmicas dão origem a radicais livres, oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) e outras espécies reativas de oxigênio que levam a necrose ou apoptose do tumor.

[03] Atualmente, a pró-droga 5-ALA, precursor do composto fotossensível protoporfirina IX (PpIX), vem sendo amplamente usado para o tratamento de lesões neoplásicas e não-neoplásicas da pele, utilizando a Terapia Fotodinâmica tópica. Naturalmente, a produção do 5-ALA se dá através da conversão da glicina e succinil CoA, sendo controlada pela ação da enzima 5-ALA sintase. Porém, estudos da biossíntese da heme (formado pela complexação de Fe^{2+} na PpIX pela enzima ferroquelatase) revelaram que quando ocorre um acúmulo natural de heme livre (Fe^{2+} não complexado), a enzima 5-ALA sintase deixa de sintetizar o 5-ALA resultando num mecanismo de “feedback” negativo.

[04] Administrado topicamente, o 5-ALA “exógeno” em excesso demonstrou inibir a ação da enzima ferroquelatase resultando, novamente, em um mecanismo de “feedback” negativo, uma vez que essa enzima deixa de complexar o Fe^{2+} na PpIX. Como consequência, há um acúmulo de porfirinas endógenas, principalmente a PpIX, que se concentra no tecido canceroso. Portanto, pode-se dizer que as enzimas 5-ALA sintase e

ferroquelatase são espécies limitantes da velocidade de reação para a formação do 5-ALA e heme, respectivamente. Dessa maneira, o tratamento de doenças neoplásicas e não-neoplásicas tem recebido atenção especial com relação ao uso do 5-ALA como precursor na biossíntese da PpIX, e sua conseqüente aplicação em Terapia Fotodinâmica tópica e/ou para Fotodiagnóstico.

[05] Uma série de estudos utilizando a pró-droga 5-ALA como precursor da produção do agente fotossensível PpIX têm mostrado resultados encorajadores no tratamento paliativo de queratoses solar e tumores de pele superficial, incluindo carcinoma baso-celular (CBC), doença de Bowen, carcinoma escamo-celular (CEC) e outros tumores cutâneos, obtendo-se boas respostas clínicas e excelentes resultados cosméticos. Estudos clínicos mostraram uma série de vantagens na aplicação do 5-ALA na Terapia Fotodinâmica tópica em relação às terapias comuns, pois constitui uma modalidade terapêutica não invasiva (quando comparado aos tratamentos tradicionais de câncer como: criocirurgia, excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia, curetagem ou eletrodissecação). Além disso, produz um curto período de fotossensibilização, desaparecendo dentro de 24 horas após a aplicação tópica do 5-ALA, limitando-se apenas a uma leve inflamação no local de aplicação. Para os casos de Terapia Fotodinâmica padrão, envolvendo aplicação intravenosa de compostos fotossensíveis, podem ocorrer, além de fotossensibilidade em toda a pele, reações inflamatórias e vasculares como: danos às células endoteliais, agregação de células sanguíneas, e diminuição do fluxo sanguíneo entre outros sintomas. Outra vantagem do uso do 5-ALA, é que o mesmo pode ser usado para tratar lesões múltiplas em curtos períodos de tratamento, como também lesões localizadas em regiões que requerem cuidados especiais (olhos, nariz e ouvido), onde outras modalidades de tratamento podem ser problemáticas.

[06] Apesar das vantagens do uso do 5-ALA como precursor da produção de PpIX, o fato de ser zwitterionico em pH fisiológico e, portanto, ter baixa solubilidade lipídica, faz com que o mesmo possua uma capacidade de penetração limitada através do estrato córneo. Com isso, o tratamento através da Terapia Fotodinâmica tópica utilizando o 5-ALA possui eficácia restrita a lesões superficiais em torno de 2-3 mm, apresentando uma taxa de resposta baixa para os casos de carcinoma baso-celular nodular. Conseqüentemente, para atingir níveis de produção de PpIX clinicamente relevantes, é

necessário administrar uma dose elevada de 5-ALA, o que levou os pesquisadores a estudarem novas condições de aplicação, proporcionando um aumento de sua penetração e, portanto, da concentração de PpIX nos tecidos tumorais. Dentre as estratégias utilizadas até o momento para aumentar a penetração através do estrato córneo e a concentração do composto fotossensível (PpIX), podemos citar o uso de ésteres derivados do 5-ALA, ou o uso de soluções contendo dimetil sulfoxido (DMSO) e ácido etilenodiamino tetracético (EDTA).

[07] Na presente patente, propomos o uso de um sistema de liberação para aumentar a absorção cutânea das pró-drogas 5-ALA e seus ésteres derivados na pele, aumentando dessa forma o acúmulo “*in situ*” do composto fotossensível, PpIX, visando uma maior eficiência no tratamento tópico através da Terapia Fotodinâmica ou para o Fotodiagnóstico, uma vez que são dependentes da concentração de PpIX formada no tecido alvo. Como sistema de liberação, propomos as fases líquido-cristalinas lamelar e cúbica formadas pelo sistema monoleína e água.

[08] A monoleína ou monoleato de glicerila é um lipídeo polar capaz de formar géis de fase líquido-cristalina liotrópica quando em contato com a água. Trata-se de um composto anfifílico que apresenta uma cadeia carbônica de 18 carbonos contendo uma insaturação do tipo *cis* no carbono 9, sendo que esta cadeia está unida ao glicerol por uma ligação éster.

[09] O sistema binário monoleína e água apresenta um diagrama de fase bastante amplo com diferentes fases líquido-cristalinas como a fase isotrópica, lamelar, cúbica e hexagonal. Para proporções de água menores de 14 % em peso em relação à mistura total, à temperatura ambiente, há a presença de estrutura de fase lamelar, consistindo de bicamadas de lipídeos planar com camadas alternadas de água, mostrando-se opticamente anisotrópicas quando vistas através do microscópio óptico de luz polarizada. Um aumento na proporção de água produz géis com a estrutura de fase cúbica, transparentes, opticamente isotrópicos e viscosos, denominados géis de fase cúbica. A estrutura desses géis consiste de uma bicamada de lipídeos estendida em três dimensões e separadas por canais de água, com diâmetro de 5 nm com o sistema totalmente hidratado. Essas características permitem a incorporação de compostos solúveis em água ou lipossolúveis tão bem quanto substâncias anfifílicas, sem alterar a estrutura da fase cúbica formada. A fase cúbica abrange uma grande parte do diagrama

de fase do sistema binário monoleína e água, ocorrendo nas proporções de 14 % a 40 % em peso de água em relação ao peso da mistura total, nos limites de temperatura entre 20 a 75 °C. Para temperaturas acima de 75 °C, os géis formam a estrutura de fase hexagonal consistindo de cilindros de lipídeos arranjados em uma rede bi-dimensional, opticamente anisotrópicos.

[10] Sistemas formados por monoleína e água apresentam várias características desejadas para os sistemas de liberação de fármacos e por isso vêm sendo propostos para este fim. Estes sistemas são atóxicos, geralmente reconhecidos como seguros e são bastante usados na indústria farmacêutica, de alimentos e cosméticos. São também biodegradáveis, uma vez que a monoleína pode ser degradada por esterases presentes em vários tecidos, sendo liberado ácido oléico e glicerol, além de serem considerados biocompatíveis, pois são produzidos naturalmente como um produto final da digestão de lipídeos.

[11] Uma das características importantes da fase cúbica de monoleína e água é sua estabilidade a 37 °C, assim como sua estabilidade física em excesso de água, o que permite sua administração por várias vias, mantendo sua estrutura quando em contato com fluidos biológicos.

[12] Com relação à incorporação de fármacos, os sistemas formados por monoleína e água são capazes de solubilizar fármacos com diferentes propriedades físicas e químicas. Devido ao seu caráter anfifílico, o sistema é capaz de incorporar tanto fármacos lipofílicos como hidrofílicos. Os fármacos hidrofílicos ficam solubilizados nos canais de água do sistema, enquanto que fármacos lipofílicos ficam incorporados na bicamada lipídica. Os géis de fase cúbica de monoleína e água mostraram-se capazes de promover uma liberação lenta de fármacos. Também podem ser incorporados no sistema monoleína e água fármacos de várias massas moleculares, inclusive peptídeos e proteínas, sem perda da atividade biológica de enzimas.

[13] Além de possuir características favoráveis como carreadores de fármacos, a monoleína é considerada um promotor de absorção, facilitando a permeação de fármacos através da pele. É sugerido que a monoleína é capaz de penetrar nos domínios intercelulares do estrato córneo e modificar a estrutura dos lipídeos, rompendo a estrutura organizada dos mesmos e facilitando, desta forma, a difusão de fármacos através da pele. A presença de uma insaturação na cadeia carbônica da monoleína pode

ser responsável pelo seu efeito promotor, formando espaços que alteram a organização lipídica da pele. Os sistemas de monoleína e água foram capazes de aumentar a permeação de fármacos em membranas e na pele, além de serem capazes de controlar a liberação dos mesmos.

[14] Na presente patente, nós propomos o uso das fases líquido-cristalinas lamelar e cúbica formadas pelo sistema monoleína e água como sistema de liberação para uso tópico das pró-drogas 5-ALA e seus ésteres derivados metil, butil, hexil, octil e decil, ou qualquer outro éster derivado do 5-ALA para aplicação no tratamento de lesões da pele através da Terapia Fotodinâmica ou para Fotodiagnóstico. A proposta do uso do sistema monoleína e água é baseada nas características favoráveis apresentadas pelo mesmo, como sendo sistemas atóxicos, biodegradáveis e estáveis à temperatura de 37 °C, sendo favorável para uso tópico. Com esse intuito, as pró-drogas 5-ALA e seus ésteres derivados incorporados no gel de monoleína e água, constituem um sistema adequado e com potencial aplicação para os casos de tratamento de lesões neoplásicas e não-neoplásicas em Terapia Fotodinâmica tópica ou para Fotodiagnóstico. A aplicação tópica do 5-ALA ou dos seus ésteres derivados usando um sistema de liberação adequado, como o caso do sistema monoleína e água, que proporcione uma maior retenção dos mesmos no tecido alvo, visando um maior acúmulo das pró-drogas e conseqüentemente uma maior produção do composto fotossensível, PpIX, é a proposta da presente patente.

[15] A invenção é adicionalmente fundamentada por meio dos Exemplos a seguir:

Exemplo 1. Preparação do gel de fase cúbica líquido-cristalina a partir do sistema monoleína e água.

[16] O gel de fase cúbica líquido-cristalina foi inicialmente preparado aquecendo-se a monoleína a 42 °C em um banho seco (70 % em peso, em relação à mistura binária monoleína e água), e adicionando-se a porcentagem correspondente de água destilada na mesma temperatura (30 % em peso). A mistura foi deixada em repouso, por aproximadamente 24 horas, até que a solução estivesse uniformemente distribuída. Para a incorporação de drogas hidrofílicas, as mesmas foram adicionadas à solução aquosa, e para a incorporação de drogas lipofílicas, as mesmas foram adicionadas à monoleína fundida (líquida) seguindo a adição da proporção de água. A quantidade de pró-droga utilizada variou de 0.2 a 2 % em peso da mistura total, para 5-ALA e seus derivados,

não causando, aparentemente, nenhuma mudança na formação e estabilidade das fases líquido-cristalinas.

Exemplo 2. Monitoramento da estabilidade do 5-ALA e seus ésteres derivados incorporados no gel de fase cúbica líquido-cristalina formado pelo sistema monoleína e água.

[17] Para o acompanhamento da estabilidade do 5-ALA e seus ésteres derivados incorporados no gel de fase cúbica (meio heterogêneo), realizou-se a reação de derivação do 5-ALA. Essa reação de derivação é necessária, devido ao fato do 5-ALA ser não fluorescente e devido ao espalhamento produzido na região de comprimento de onda menor que 300 nm, dificultando o monitoramento através das medidas de absorção óptica. A reação de derivação é baseada na modificação da reação de Hantzsch, na qual compostos de amina reagem com acetilcetona e formaldeído, resultando num composto fluorescente identificado como sendo 2,6-diacetil-1,5-dimetil-7-(2-carboxietil)-3H-pirrolizina.

[18] Para a reação de derivação, o gel de fase cúbica contendo o 5-ALA ou seus derivados foi dissolvido em metanol, centrifugado por 5 minutos a 5000 rpm e 50 µL dessa solução foi misturada a uma solução previamente preparada em um tubo com 3.5 mL de acetilcetona e 0.45 mL de formaldeído (10 %). A solução foi misturada, agitada por 3 segundos e logo depois foi colocada em um banho seco a 100 °C, protegida da luz, por aproximadamente 20 minutos. Depois de resfriada a amostra, obtiveram-se os espectros de absorção e emissão fluorescente do composto formado nas diferentes concentrações de 5-ALA e derivados. A reação de derivação também foi realizada para os compostos em metanol (meio homogêneo), construindo-se as curvas de calibração e comparando-as com a produção do derivado fluorescente incorporado no gel de fase cúbica (meio heterogêneo).

[19] Na Figura 1 estão representados os espectros de absorção (a) e emissão do derivado fluorescente (b), que apresenta um máximo de absorção em torno de 378 nm, e um máximo de emissão fluorescente em torno de 466 nm.

[20] Os resultados da linearidade da produção do derivado fluorescente em função da concentração do 5-ALA, em meio homogêneo (curvas de calibração) estão representados na Figura 2. Na Tabela 1 estão representados os valores da intensidade

fluorescente resultante da reação de derivação para 4 mM de 5-ALA e seus derivados em meio homogêneo.

[21] Após obter as curvas de calibração em metanol (meio homogêneo), procedemos ao estudo da estabilidade do 5-ALA e seus ésteres derivados incorporados no gel de fase cúbica (meio heterogêneo), através da reação de derivação. Inicialmente, o 5-ALA e seus ésteres derivados foram incorporados no gel de fase cúbica a 0.2 % em peso em relação à mistura total. Após 7 e 30 dias de preparação das amostra, dissolveu-se as mesmas em metanol, centrifugou-se por 5 minutos a 5000 rpm, e procedeu-se da maneira como descrito anteriormente para a reação de derivação. Como controle, preparou-se uma amostra somente com o gel de fase cúbica e realizou-se a reação de derivação para assegurar-se que não estava ocorrendo nenhuma reação com o gel que pudesse interferir no estudo de estabilidade. Convém mencionar, que as características espectroscópicas do derivado fluorescente, como máximo de absorção e emissão não foram alteradas na presença do gel. A única modificação na reação de derivação em meio heterogêneo, foi o aumento do tempo de reação de 20 minutos para 30 minutos, para certificar-se de que o pouco de monoleína que estivesse presente no meio não interferisse na formação do composto fluorescente.

Tabela 1. Comparação da intensidade fluorescente resultante da reação de derivação para o 5-ALA e seus ésteres derivados (4 mM), em meio homogêneo e heterogêneo.

Composto	Fluoresc. meio homog. (10^4)	Fluoresc. meio heterog. (10^4) 7 dias	Fluoresc. meio heterog. (10^4) 30 dias	$F_{7 \text{ dias}}/F_{30 \text{ dias}}$ (%)
5-ALA	8.81	7.15	6.57	8
ALA-hexil	0.95	0.92	0.82	10
ALA-octil	1.09	0.93	0.79	15
ALA-decil	0.98	1.0	0.95	5

[22] Na Figura 2 estão representadas para o 5-ALA e seus ésteres derivados as respectivas emissões fluorescentes resultantes da produção do composto fluorescente após a incorporação no gel de fase cúbica de monoleína e água por 7 e 30 dias. Na Tabela 1 estão representadas de forma comparativa para o 5-ALA e seus ésteres

derivados (4 mM), as intensidade fluorescentes resultantes do ajuste da curva de calibração da reação de derivação em metanol (meio homogêneo) e na presença do gel de fase cúbica (meio heterogêneo).

[23] Comparando os dados da intensidade fluorescente resultante da reação de derivação para o 5-ALA e seus ésteres derivados, 4 mM (Tabela 1), podemos observar que para o 5-ALA a produção do derivado fluorescente, em metanol (meio homogêneo), é aproximadamente uma ordem de grandeza maior em relação aos seus ésteres derivados. Em presença do gel de fase cúbica (meio heterogêneo), essa diferença é mantida para o 5-ALA. Uma intensidade fluorescente maior, resultante de uma produção maior do derivado, poderia ser explicada pelo fato de ser mais favorável a formação do composto fluorescente na reação de derivação para o 5-ALA em relação aos seus ésteres, devido à ausência da cadeia hidrocarbônica, o que poderia dificultar a reação de derivação no caso dos ésteres. Em meio heterogêneo, a produção do derivado é da mesma ordem da produção no meio homogêneo, para todos os compostos. Convém mencionar, que para o meio heterogêneo o tempo de reação a 100 °C, foi aumentado para 30 minutos, para nos certificarmos que a monoleína presente, após o processo de centrifugação, não interferisse na reação de derivação. Comparando os períodos de incorporação, 7 e 30 dias, do 5-ALA e seus derivados em meio heterogêneo podemos observar um pequeno decréscimo da produção do derivado fluorescente para 30 dias, comparado com 7 dias. A porcentagem da diminuição da intensidade fluorescente com 7 e 30 dias de incorporação, também está representada na Tabela 1. Podemos observar que para 30 dias a diminuição da produção estimada do derivado fluorescente, resultante da reação de derivação, é de 8, 10, 15 e 5 %, para 5-ALA, hexil, octil e decil éster, respectivamente, representando uma diminuição média de 10 % para o período de 30 dias de incorporação, considerado aceitável, e indicando que as propriedades dos compostos são mantidas no gel pelo período estudado de até 30 dias.

Exemplo 3. Estudo de permeação e retenção cutânea *in vitro* da pró-droga 5-ALA utilizando como sistema de liberação o gel de fase cúbica formado pelo sistema monoleína e água.

[24] O estudo de retenção cutânea do 5-ALA utilizando como sistema de liberação o gel de fase cúbica de monoleína e água na proporção 70 % em peso de monoleína em

relação ao peso total e 30 % de água, foi realizado com pele de orelha de porco em célula de difusão Franz modificada, Hanson Research. A fase receptora utilizada foi a solução de tampão fosfato pH 7.2. Todo sistema foi mantido à temperatura de 37 °C, através de um sistema de circulação de água. Em intervalos de tempos pré-determinados, alíquotas da fase receptora foram coletadas para a análise do 5-ALA permeado. Após o período de 12 horas, as peles foram removidas da célula de difusão e cuidadosamente lavadas com água destilada para remover resíduos de formulação na pele. Após a remoção do excesso de água com papel, o estrato córneo (EC) foi removido pelo método de fitas adesivas (*Tape Stripping*). As fitas foram colocadas em um tubo contendo metanol e estocadas por um período de 10 horas. Após esse período, a solução foi agitada por 1 minuto e depois filtrada. O tecido restante (epiderme viável + derme) foi pesado, cortado em pedaços e colocado numa solução de tampão fosfato pH 7.2 e homogeneizado em aparelho Turrax, homogeneizador de tecidos, durante 1 minuto, seguido de sonificação por 20 minutos em banho ultra-som e filtração em papel de filtro. A quantidade extraída de 5-ALA das fitas adesivas, ou seja, da quantidade que ficou retida no estrato córneo e no conjunto epiderme viável + derme, bem como a quantidade de 5-ALA permeado, foram quantificadas através da reação de derivação para o 5-ALA, como descrito no Exemplo 2 e expressa em µg de 5-ALA retido por grama de pele (µg 5-ALA/g pele).

[25] Os resultados do estudo de permeação cutânea do 5-ALA, incorporado a 1% em peso em relação ao peso total da mistura ternária, no gel de fase cúbica e água estão representados na Figura 3. Pode-se observar que o gel de fase cúbica proporcionou uma menor permeação do 5-ALA comparado à formulação controle sem monoleína (tampão fosfato, 7,2). Este é um resultado positivo para a formulação gel de fase cúbica, pois a mesma mostrou que a absorção sistêmica do 5-ALA vai estar diminuída, o que pode favorecer seu efeito tópico, ou seja, sua penetração e retenção na pele.

[26] Os resultados do estudo de retenção cutânea do 5-ALA, incorporado a 1 % em peso, em relação ao peso total da mistura ternária, no gel de fase cúbica do sistema monoleína e água estão representados na Figura 4. Podemos observar que a maior quantidade de 5-ALA retida está localizada principalmente na epiderme viável mais derme do que no estrato córneo para as formulações contendo 10 % de monoleína

(usada como promotor de absorção) e para o gel de fase cúbica de monoleína e água. Podemos verificar também, que o gel formado pelo sistema monoleína e água apresentou uma maior retenção no conjunto epiderme viável + derme comparada com a formulação de monoleína a 10 %.

[27] Na presente patente, mostramos que o gel de fase cúbica formado pelo sistema monoleína e água superou a formulação utilizando 10 % de monoleína na liberação do 5-ALA; ou seja, proporcionou retenção cutânea em maior quantidade na camada da pele onde se desenvolve a maioria das patologias cutâneas neoplásicas e não-neoplásicas.

[28] O fato do gel de fase cúbica formado pelo sistema monoleína e água mostrar uma retenção maior do 5-ALA nas camadas da pele de interesse e menor permeação, são fortes indicações de que haverá um acúmulo *in vivo* maior de PpIX (composto fotossensível) no tecido cutâneo, condição essa que garantirá a eficiência no tratamento através da Terapia Fotodinâmica ou para Fotodiagnóstico. Sua futura aplicação não se limita somente ao tratamento de lesões neoplásicas da pele (dermatologia), como também para o tratamento de lesões da cavidade bucal ou ginecológica através da Terapia Fotodinâmica.

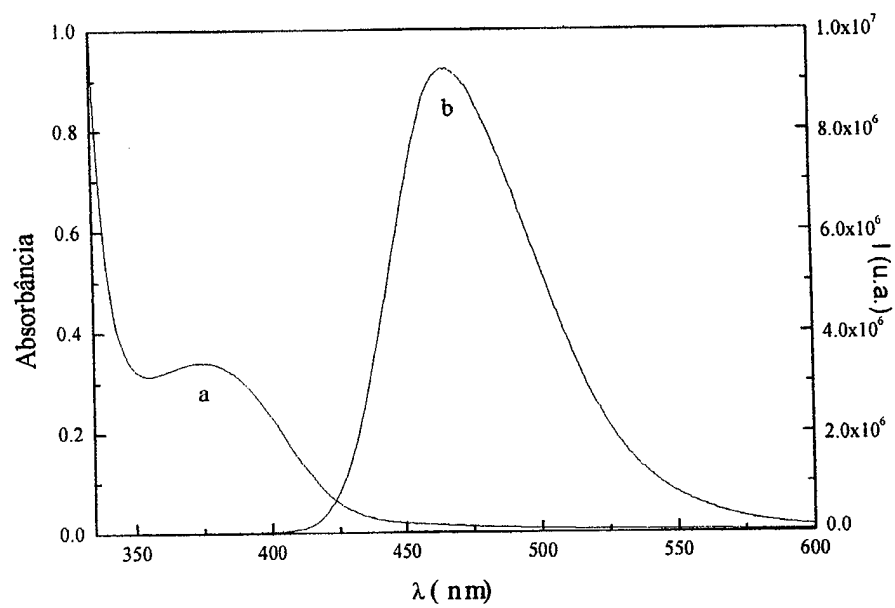
[29] Diante dos resultados de estabilidade obtidos para o 5-ALA e seus ésteres derivados quando incorporados no gel de fase cúbica, formado pelo sistema monoleína e água, e principalmente da retenção observada na pele para o 5-ALA, esse sistema demonstra potencial aplicação como sistema de liberação tópico na Terapia Fotodinâmica, uma vez que pode ser usado para reduzir a quantidade de dose das pró-drogas, bem como otimizar a penetração das mesmas na pele.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de liberação para uso tópico formado por monoleína e água **caracterizado por** ser o sistema transdérmico constituído por 70% em peso de monoleína e 30 % em peso de água para formar a fase cúbica e o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e seus ésteres derivados hexil, octil e decil disperso no referido sistema variando de 0,2 a 2 % em peso da mistura ternária total.

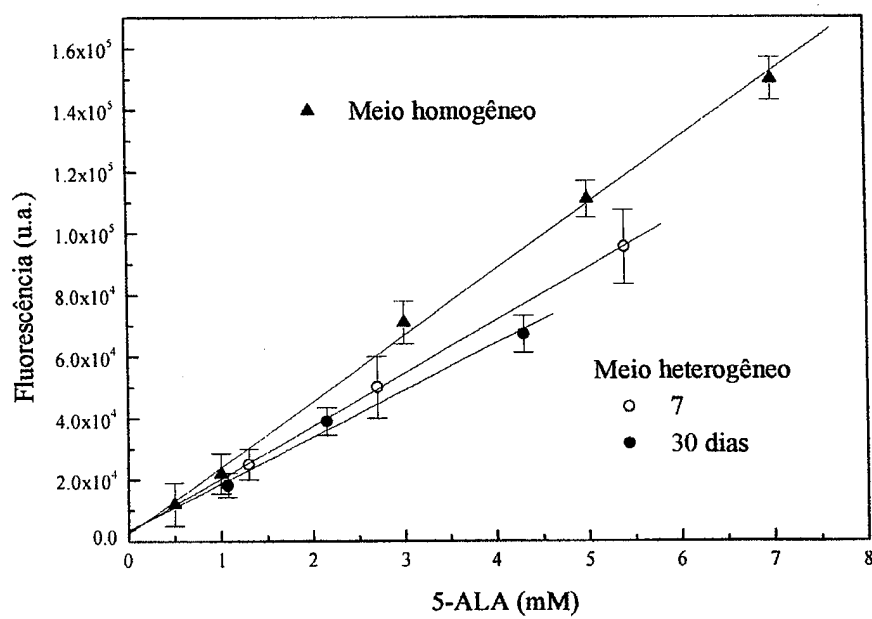
2. Processo de obtenção de sistema de liberação para uso tópico, conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado por** compreender: misturar a monoleína na faixa de 70 % em peso e 30 % em peso de água, sendo a proporção correspondente de água aquecida à temperatura de 42 °C e adicionada à monoleína também aquecida a essa mesma temperatura para formar a fase cúbica, sendo o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) adicionado à monoleína ou dissolvido na mistura formada por monoleína-água.

Fig. 1



44/202

Fig. 2



45/02

Fig. 3

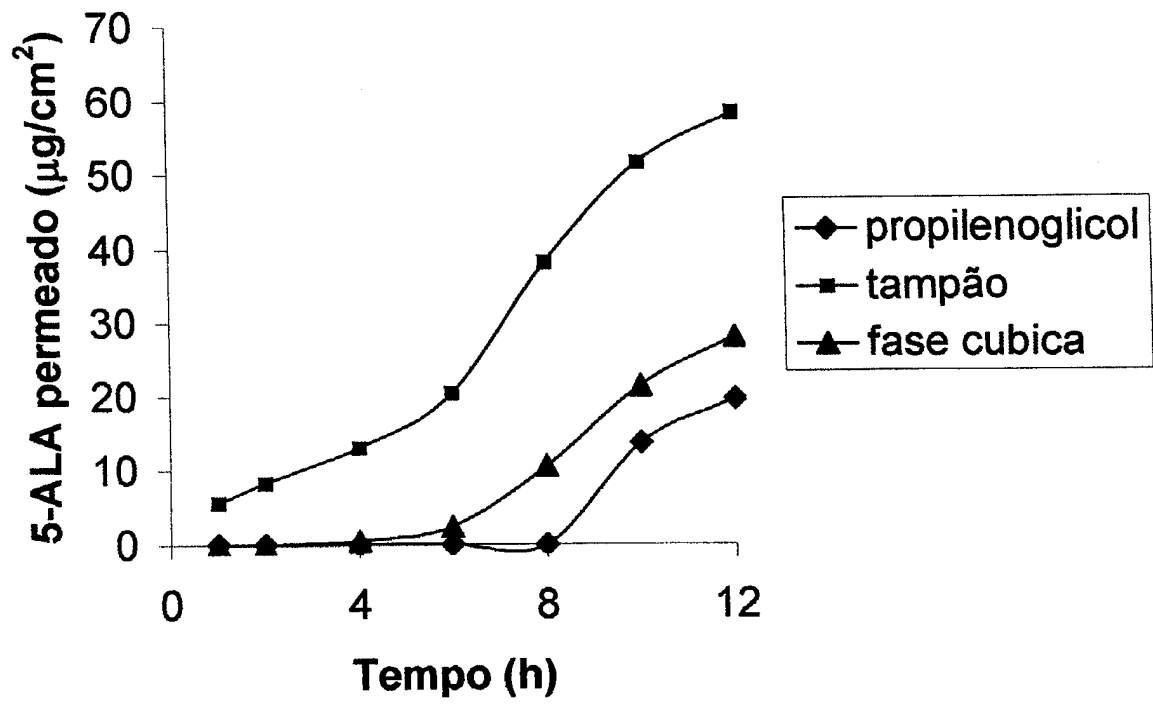


Fig. 4

