



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

(21) PI 0809164-1 A2



* B R P I 0 8 0 9 1 6 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 21/03/2008
(43) Data da Publicação: 16/09/2014
(RPI 2280)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/127

(54) Título: COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA, E MÉTOD PARA O TRATAMENTO
DE CÂNCER

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 22/03/2007 US 60/919554

(73) Titular(es): Cytotech Labs, LLC

(72) Inventor(es): Indushekhar Persaud, John Patrick Mccook,
Niven Rajin Narain

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia.

(86) Pedido Internacional: PCT US2008057786 de
21/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/116135de
25/09/2008

“COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício de e prioridade para pedido provisório US número de série 60/919.554, depositado em 22 de março de 2007, cuja descrição completa é incorporada por referência aqui.

ANTECEDENTES

Câncer é atualmente uma das causas líderes de morte em nações desenvolvidas. Apesar da pesquisa recente ter aumentado muito a nossa compreensão dos muitos mecanismos moleculares de tumorigenese e ter proporcionado numerosas novas vias para o tratamento de câncer, os tratamentos padrões para a maior parte das malignidades permanecem ressecção grosseira, quimioterapia, e radioterapia. Apesar de alcançaram cada vez mais sucesso, cada um destes tratamentos pode causar numerosos efeitos laterais indesejados. Por exemplo, cirurgia pode resultar em dor, dano traumático ao tecido saudável, e cicatrizações. Radioterapia e quimioterapia podem causar náusea, supressão imune, úlceras gástricas e tumorigenese secundária.

Os métodos melhorados para o tratamento de doenças, incluindo câncer, e composições capazes de liberar agentes bioativos para auxiliar no tratamento de doenças e outras condições permanecem desejáveis.

SUMÁRIO

A presente descrição provê composições apropriadas para a administração de agentes bioativos lipofílicos a um indivíduo. Os agentes bioativos lipofílicos podem ser liberados por qualquer via de administração. Em formas de realização, o agente bioativo lipofílico pode estar contido em lipossomas.

Métodos para formar as composições contendo lipossomas possuindo agentes bioativos lipofílicos também são providos. Em formas de

realização o agente bioativo lipofílico pode ser preparado como uma primeira fase, opcionalmente em combinação com um solubilizador, enquanto uma segunda fase pode ser preparada contendo pelo menos um fosfolipídeo. As duas fases podem ser combinadas, assim formando lipossomas possuindo agente bioativo lipofílico.

Em formas de realização, lipossomas possuindo agente bioativo lipofílico podem ser combinados com veículos adicionais para administração a um indivíduo. Estes veículos podem incluir, em formas de realização, fases de óleo, fases de água, fases de neutralização ou tampão, pigmentos, combinações dos mesmos, e semelhantes.

Composições da presente descrição incluindo lipossomas possuindo agentes bioativos lipofílicos também podem incluir melhoradores da permeação para melhorar a liberação do agente bioativo.

Em formas de realização, composições da presente descrição podem incluir um concentrado lipossômico incluindo um fosfolipídeo como lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, e combinações dos mesmos, pelo menos um agente bioativo lipofílico, e pelo menos um solubilizador. O concentrado lipossômico pode estar em combinação com pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável possuindo pelo menos um melhorador da permeação em uma quantidade de cerca de 0,5% em peso a cerca de 20% em peso da composição. O fosfolipídeo pode estar presente na composição em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 20% em peso da composição e o agente bioativo pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,5% a cerca de 20% em peso da composição.

Em outras formas de realização, a composição da presente

descrição pode incluir uma fase de óleo, uma fase de água, uma fase de neutralização, uma fase de pigmento, e um concentrado lipossômico. A fase de óleo pode incluir benzoatos de C12-15 alquila, álcool cetílico, álcool estearílico, estearato de glicerila, e estearato de polietileno glicol 100, e pode estar presente em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 20% em peso da composição. A fase de água pode incluir glicerina, propileno glicol, etoxidiglicol, fenoxi etanol, água, e uma dispersão de polímero de ácido acrílico reticulada incluindo fenoxi etanol, propileno glicol, água, e um polímero de ácido acrílico reticulado, e pode estar presente em uma quantidade de cerca de 60 a cerca de 80% em peso da composição. A fase de neutralização pode incluir água, trietanolamina, lactato de sódio, e ácido láctico, e pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % a cerca de 15% em peso da composição. O pigmento podem incluir dióxido de titânio presente em uma quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 2% em peso da composição. O concentrado lipossômico pode incluir um éster de ácido graxo polietoxilado de sorbitano, coenzima Q10, uma fosfatidilcolina lecitina, fenoxi etanol, propileno glicol, e água, e pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % a cerca de 30% em peso da composição. Em formas de realização, o propileno glicol e etoxidiglicol de uma fase de água podem atuar como melhoradores da permeação e podem estar presente em uma quantidade combinada de 3% em peso a cerca de 15% em peso da composição, e a coenzima Q10 pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,75% em peso a cerca de 10% em peso da composição.

Qualquer doença ou condição que poderia se beneficiar da administração de um agente bioativo lipofílico pode ser tratada com lipossomas possuindo agentes bioativos lipofílicos como descrito aqui, incluindo composições contendo estes lipossomas possuindo agentes bioativos lipofílicos opcionalmente em combinação com um melhorador da permeação.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Várias formas de realização da presente descrição serão descritas aqui com referência às Figuras em que:

5 Figura 1 é um gráfico mostrando a concentração epidérmica de CoQ10 em um suíno macho após tratamento com a composição da presente descrição tendo um melhorador da permeação; e

 Figura 2 é um gráfico mostrando a concentração epidérmica de CoQ10 em um suíno fêmea após tratamento com uma composição de controle.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA

 De acordo com a presente descrição, uma formulação é provida para melhorada administração de agentes bioativos lipofílicos, que também podem ser referidos aqui como agentes bioativos hidrofóbicos. Como usado aqui, um agente bioativo lipofílico inclui um agente que é insolúvel em
15 água. Especificamente, agentes bioativos lipofílicos, como usados aqui, terão uma solubilização em água que é menor do que cerca de 1 parte de fármaco bioativo em cerca de 1000 partes de água.

 Em formas de realização os agentes bioativos lipofílicos podem ser colocados em lipossomas e administrados a um paciente. De
20 acordo com a presente descrição, qualquer fosfolípídeo e/ou derivado de fosfolípídeo como um lissofosfolípídeo pode ser usado para formar um lipossoma para encapsular o agente bioativo lipofílico. Os fosfolípídeos e/ou derivados de fosfolípídeo apropriados incluem, mas não são limitados a, lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol,
25 fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, combinações dos mesmos, e semelhantes.

 Em algumas formas de realização, uma lecitina derivada de

ovo ou de soja pode ser usada como o fosfolípídeo. Estas lecitinas incluem as comercialmente disponíveis como PHOSPHOLIPON® 85G, PHOSPHOLIPON® 90G, e PHOSPHOLIPON® 90H (uma versão completamente hidrogenada de PHOSPHOLIPON® 90G) de American Lecitine Company, Oxford, CT. Outras lecitinas apropriadas incluem lecitina LECINOL S-10® da Nikko Chemicals.

Os fosfolípídeos ou derivados dos mesmos acima podem ser usados para formar lipossomas contendo o agente bioativo. Em formas de realização, a lecitina tendo um elevado teor de fosfatidilcolina pode ser usada para formar um lipossoma. Em algumas formas de realização, uma lecitina de elevado teor de fosfatidilcolina que pode ser usada inclui PHOSPHOLIPON® 85G, uma lecitina derivada de soja contendo um mínimo de cerca de 85% de uma fosfatidilcolina com base em ácido linolêico. Esta lecitina é fácil de usar e é capaz de produzir lipossomas submicrônicos em temperaturas de processo baixas (de cerca de 20 °C, a cerca de 55 °C) sem a adição de qualquer outro aditivo especial. PHOSPHOLIPON® 85G contém, além de fosfatidilcolina, aproximadamente 5-7% de ácido fosfatídico. O ácido fosfatídico confere uma carga de superfície negativa para as vesículas de lipossomas resultantes, reduz o tempo de processamento e a energia do processo e auxilia na formação de lipossomas estáveis.

Os agentes bioativos lipofílicos apropriados que podem ser encerrados em lipossomas aqui incluem, mas não são limitados a, analgésicos, agentes antiinflamatórios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivirais, anticoagulantes, antidepressivos, anti-diabéticos, anti-epilépticos, agentes antifungos, agentes anti-gota, agentes anti-hipertensivos, anti-maláricos, agentes anti-enxaqueca, agentes anti-muscarínicos, agentes anti-neoplásicos, agentes de melhora da disfunção erétil, imunossuppressores, agentes anti-protozoários, agentes anti-tiróide, agentes ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, neurolépticos, β -Bloqueadores,

agentes inotrópicos cardíacos, corticoesteróides, diuréticos, agentes anti-parkinsonianos, agentes gastro-intestinais, antagonistas de receptor de histamina, ceratolíticos, agentes reguladores de lipídeos, agentes anti-anginais, inibidores de cox-2, inibidores de leucotrieno, macrolídeos, relaxantes musculares, agentes nutricionais, analgésicos opióides, inibidores de protease, hormônios sexuais, estimulantes, relaxantes musculares, agentes anti-osteoporose, agentes anti-obesidade, melhoradores da cognição, agentes anti-incontinência urinária, óleos nutricionais, agentes anti-hipertrofia da próstata benigna, ácidos graxos essenciais, ácidos graxos não essenciais, analgésicos externos (por exemplo aspirina, antiinflamatórios não esteroidais e semelhantes), fármacos antiinflamatórios esteroidais (como hidrocortisona e semelhantes), agentes de branqueamento da pele (como hidroquinona, ácido kojic, metabissulfito de sódio, e semelhantes), protetores da pele, e combinações dos mesmos.

Os exemplos não limitativos específicos de agentes bioativos lipofílicos apropriados incluem, mas não são limitados a, acutretina, albendazol, albuterol, aminoglutemida, amiodarona, amlodipina, amfetamina, anfotericina B, atorvastatina, atovaquona, azitromicina, baclofeno, beclometasona, benezepril, benzonatato, benzoquinonas, betametasona, bicalutanida, budesonida, bupropion, busulfano, butenafina, calcifediol, calciprotieno, calcitriol, camptotecano, candesartano, capsaicina, carbamezepina, carotenos, celecoxib, cerivistatina, cetirizina, clorfeniramina, colecalciferol, cilostazol, cimetidina, cinnarizina, ciprofloxacina, cisaprida, claritromicina, clemastina, clomifeno, clomipramina, clopidrogel, codeína, coenzima Q10, ciclobenzaprina, ciclosporina, danazol, dantrolene, dexchlofeniramina, diclofenac, dicoumarol, digoxina, dihidroepiandrosterona, dihidroergotamina, dihidrotacisterol, diritromicina, donepezil, efavirenz, eposartano, ergocalciferol, ergotamina, essential fatty acid sources, etodolac, etoposida, famotidina, farnesol, fenofibrato, fentanil,

fexofenadina, finasterida, flucanazol, flurbiprofeno, fluvastatina, fosfenition, frovatriptano, furazolidona, gabapentina, gemfibrozil, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimeprida, griseofulvina, halofantrina, ibuprofeno, irbesartano, irinotecano, isoprenoids, isosorbide dinitrato, isotreinoína, itraconazol, ivermectina, cetoconazol, cetorolac, lamotrigina, lanosprazol, leflunomida, lisinopril, loperamida, loratadina, lovastatina, L-tiroxina, luteína, licopeno, medroxiprogesterona, mifepristona, mefloquina, megesterol acetato, metadona, metoxsalen, metronidazol, miconazol, midazolam, miglitol, minoxidil, mitoxantrona, montelukast, nabumetona, nalbufina, naratriptano, nelfinavir, nifedipina, nilsolidipina, nilutanida, nitrofurantoina, nizatidina, omeprazol, oprevelquina, osteradiol, oxaprozina, paclitaxel, paricalcitol, paroxetina, pentazocina, pioglitazona, pizofetina, pravastatina, prednisolona, probucol, progesterona, pseudo-efedrina, piridostigmina, rabeprazol, raloxifeno, refocoxib, repaglinida, rifabutina, rifapentina, rimexolona, ritanovir, rizatriptano, rosigiltazona, saquinavir, sertralina, sibutramina, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, spironolactona, sumatriptano, tacrina, tacrolimus, tamoxifeno, tamsulosina, targretina, tazaroteno, telmisartano, teniposida, terbinafina, terzosina, tetrahidrocannabinol, tiagabina, ticlidopina, tirofibrano, tizanidina, topiramato, topotecano, toremifeno, tramadol, tretinoína, troglitazona, trovafloxacina, valsartano, venlafaxina, vertoporfina, vigabatrina, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, zafirlukast, zileuton, zolmitriptano, Zolpidem, zopiclona, e combinações dos mesmos. Sais, isômeros e/ou outros derivados dos agentes bioativos lipofílicos acima listados também podem ser usados, assim como combinações dos mesmos.

Em formas de realização, coenzima Q10 pode ser usada como o agente bioativo lipofílico de acordo com a presente descrição. Por exemplo, coenzima Q10 pode ser aplicada como descrito em publicação internacional No. WO 2005/069916, cuja descrição completa é incorporada por referência

aqui. Coenzima Q10, às vezes referida aqui como CoQ10, ubiquinona, ou ubidecarenona, é um suplemento popular nutricional e pode ser encontrado em forma de cápsulas em lojas de produtos nutricionais, lojas de alimentos saudáveis, farmácias, e semelhantes, como um suplemento de tipo vitamina para ajudar a proteger o sistema imune através das propriedades antioxidantes de ubiquinol, a forma reduzida de CoQ10. CoQ10 é encontrado na maior parte dos tecidos do corpo humano e nos tecidos de outros mamíferos e é concentrado nas mitocôndrias. CoQ10 é muito lipofílico, e na maior parte, insolúvel em água.

Outros compostos relacionados que podem ser administrados em vez de, ou em combinação com, CoQ10 incluem, mas não são limitados a, benzoquinonas, isoprenóides, farnesóis, acetato de farnesila, pirofosfato de farnesila, l-fenilalanina, d- fenilalanina, dl-fenilalanina, l-tirosina, d-tirosina, dl-tirosina, 4-hidroxi- fenilpiruvato, 4-hidroxi-fenil lactato, 4-hidroxi-cinamato, dipeptídeos e tripeptídeos de tirosina ou fenilalanina, 3,4-dihidroximandelato, 3-metoxi-4- hidroxifenilglicol, 3-metoxi-4-hidroximandelato, ácido vanílico, fenilacetato, piridoxina, S-adenosil metionina, pantenol, ácido mevalonico, pirofosfato de isopentila, fenilbutirato, 4-hidroxi-benzoato, pirofosfato de decaprenila, beta-hidroxibutirato, 3-hidroxi-3-metil-glutarato, acetilcarnitina, acetoacetilcarnitina, acetilglicina, acetoacetilglicina, carnitina, ácido acético, ácido pirúvico, S-hidroxi-S-metilglutarilcarnitina, todas as formas isoméricas de serina, alanina, cisteína, glicina, treonina, hidroxiprolina, lisina, isoleucina, e leucina, ácidos graxos C4 a C18 de número de carbono par (ácidos butírico, capríco, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, e esteárico), de carnitina e glicina, por exemplo, palmitoilcarnitina e palmitoilglicina, e 4-hidroxi-benzoato polipreniltransferase, quaisquer sais destes compostos, assim como quaisquer combinações dos mesmos, e semelhantes.

Em formas de realização, pode ser desejável formar um agente

bioativo/concentrado lipossômico estável, para penetração na pele, para a liberação do agente bioativo lipofílico. Assim, na formação de um lipossoma, pode ser desejável combinar o agente bioativo lipofílico com um material que pode solubilizar o agente bioativo lipofílico em um meio apropriado, em algumas formas de realização água, para subsequente encapsulação em um lipossoma. Apropriados materiais que podem ser usados como um solubilizador para o agente bioativo lipofílico incluem, por exemplo, dextranos de polioxialquileno, ésteres de ácido graxo de sacarose, éteres de álcool graxo de oligogluco-sídeos (por exemplo, alquilpoligluco-sídeos, incluindo os comercialmente disponíveis como TRITON™ de Dow Chemical North America, Midland, MI, USA), ésteres de ácido graxo de glicerol (por exemplo, mono/distearato de glicerol ou monolaurato de glicerol), e compostos de tipo polioxietileno (por exemplo, polioxietileno, polietileno glicol, polióxido de etileno, e copolímeros dos mesmos, incluindo os comercialmente disponíveis como SOLUTOL™ CREOMOPHOR™, MACROGOL™, CARBOWAX™, e POLIOXYL™).

Os solubilizantes apropriados também incluem ésteres de ácido graxo polietoxilados de sorbitano (por exemplo, polissorbatos, incluindo os comercialmente disponíveis como TWEEN™ e SPAN™), ésteres de ácido graxo de poli(óxido de etileno) (por exemplo, estearatos de polioxietileno), éteres de álcool graxo de poli(óxido de etileno) (por exemplo, éter laurílico polioxietilado), éteres de alquilfenol de poli(óxido de etileno) (por exemplo, octil fenol polioxietilado), copolímeros em bloco polioxietileno-polioxipropileno (também conhecidos como poloxâmeros, incluindo os comercialmente disponíveis como "PLURONICS"), e gorduras e óleos etoxilados (por exemplo, óleo de rícino etoxilado, ou óleo de rícino polioxietilado, também conhecido como polietileno glicol - triricinoleato de glicerila) As combinações destes solubilizantes também podem ser usadas em formas de realização. Estas combinações são disponíveis de fontes comerciais

padrões.

Em algumas formas de realização, solubilizantes apropriados incluem polissorbatos, por exemplo os vendidos sob o nome TWEEN™. Exemplos destes polissorbatos incluem polissorbato 80 (TWEEN™ 80), polissorbato 20 (TWEEN™ 20), polissorbato 60 (TWEEN™ 60), polissorbato 65 (TWEEN™ 65), polissorbato 85 (TWEEN™ 85), e semelhantes, e combinações incluindo estes materiais com outros similares tensoativos, incluindo tensoativos ARLACEL® de ICI Americas, desde que o HLB (equilíbrio hidrofílico - lipofílico) de tensoativo e misturas de tensoativos favoreçam a formação de um sistema de emulsão de tipo O/W.

Para auxiliar na solubilização, pode ser desejável, em formas de realização, aquecer o agente bioativo lipofílico e solubilizador durante um período de tempo apropriado. A temperatura de aquecimento e o tempo de aquecimento podem depender do agente bioativo lipofílico específico, a estabilidade térmica intrínseca do agente bioativo, e o solubilizador específico a ser usado. Por exemplo, em formas de realização o agente bioativo lipofílico e solubilizador podem ser aquecidos a uma temperatura de cerca de 40°C a cerca de 65° C, em formas de realização de cerca de 50 °C a cerca de 55° C, durante um período de tempo de cerca de 5 minutos a cerca de 60 minutos, em formas de realização de cerca de 15 minutos a cerca de 30 minutos. O tempo de aquecimento e a solubilização do agente ativo lipofílico podem ser reduzidos se o ativo lipofílico e a mistura do solubilizador forem agitados. A relação em peso do agente bioativo lipofílico para o solubilizador pode ser de cerca de 1:1, em formas de realização de cerca de 1:1 a cerca de 4:2, em outras formas de realização de cerca de 1:2 a cerca de 3:2.

Em formas de realização, um solubilizador como polissorbato 80 pode ser capaz de dissolver o agente bioativo lipofílico, em formas de realização CoQ10, em níveis elevados, com o agente bioativo lipofílico completamente solúvel no solubilizador a uma relação de cerca de 1:2 a cerca

de 3:2, quando aquecido de cerca de 50 °C a cerca de 55°C, uma temperatura que excede o ponto de fusão de CoQ10 (que é de cerca de 47°C a cerca de 48°C).

A quantidade de solubilizador adicionada ao agente bioativo lipofílico irá depender do solubilizador, do agente bioativo lipofílico, e dos fosfolípídeos utilizados para formar os lipossomas. Em formas de realização, a composição da presente descrição possuindo lipossomas incluindo um agente bioativo lipofílico nos mesmos pode possuir um solubilizador em uma quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 12% em peso, em formas de realização de cerca de 1,5 % a cerca de 6,5% em peso.

A solução do agente bioativo lipofílico e solubilizador, às vezes referido aqui como a primeira fase, pode ser então combinada com o fosfolípídeo como descrito acima, em algumas formas de realização, lecitina. Em formas de realização, pode ser desejável colocar o fosfolípídeo em uma dispersão, às vezes referido aqui como a segunda fase, à qual uma solução do agente bioativo lipofílico e solubilizador (isto é, a primeira fase) é adicionada. Os apropriados solventes para a formação da dispersão/segunda fase incluindo o fosfolípídeo incluem, mas não são limitados a, água, água purificada, água deionizada, etanol, isopropanol, glicóis, diglicóis, poliglicóis, combinações dos mesmos, e semelhantes. Quando adicionado, o solvente pode estar presente em uma quantidade de cerca de 70% em peso a cerca de 98% em peso da segunda dispersão, em formas de realização de cerca de 78% em peso a cerca de 93% em peso da segunda dispersão, com o fosfolípídeo estando presente em uma quantidade de cerca de 2% em peso a cerca de 30% em peso da segunda dispersão, em formas de realização de cerca de 7% em peso a cerca de 22% em peso da segunda dispersão.

Em formas de realização, o fosfolípídeo pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso da combinação de fosfolípídeo, solubilizador, e agente bioativo lipofílico, em

formas de realização de cerca de 4% em peso a cerca de 12% em peso da combinação de fosfolípido, solubilizador, e agente bioativo lipofílico.

5 Em formas de realização, solubilização do agente bioativo lipofílico como CoQ10 em um material que tem propriedades tanto lipofílicas como hidrofílicas, em formas de realização um polissorbato como polissorbato 80, pode auxiliar na formulação do lipossoma por formação de CoQ10 dispersável em água para a encapsulação por uma lecitina de elevado teor de fosfatidilcolina, como PHOSPHOLIPON® 85G.

10 Em algumas formas de realização, componentes adicionais podem ser combinados com esta segunda fase para melhorar a formulação dos lipossomas possuindo um agente bioativo lipofílico, para melhorar as propriedades reológicas e de processamento globais e para assegurar a integridade microbiológica do concentrado lipossômico resultante durante o armazenamento. Estes componentes incluem, sem limitação, absorvedores, 15 agentes antiespumantes, acidificante, alcalinizadores, tampões, agentes antimicrobianos, antioxidantes (por exemplo tocoferóis, BHT, polifenóis, ácido fítico) aglutinantes, aditivos biológicos, agentes quelantes (por exemplo, EDTA dissódico, EDTA tetrassódico, metassilicato de sódio, e semelhantes), desnaturantes, conservantes (por exemplo imidazolidinil uréia, 20 diazolidinil uréia, fenoxi etanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, e semelhantes), agentes redutores, agentes solubilizantes, solventes, modificadores da viscosidade, umectantes, agentes espessantes, e combinações dos mesmos. Estes componentes adicionais podem estar presentes em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a cerca de 10% em peso da segunda fase, em formas de realização de cerca de 0,1 % em peso 25 a cerca de 1 % em peso da segunda fase.

Exemplos de apropriados umectantes que podem ser adicionados à segunda fase incluem, mas não são limitados a, polióis e derivados de polioliol, incluindo glicerol, diglicerol, triglicerol, etileno glicol,

propileno glicol, butileno glicol, pentileno glicol (às vezes referido aqui como 1,2-pentano diol), isoprenoglicol (1,4-pentano diol), 1,5-pentano diol, hexileno glicol, eritritol, 1,2,6-hexanetriol, polietileno glicóis como PEG-4, PEG-6, PEG-7, PEG-8, PEG-9, PEG-10, PEG- 12, PEG-14, PEG-16, PEG-18, PEG-20, combinações dos mesmos, açúcares e derivados de açúcar (incluindo frutose, glicose, maltose, maltitol, manitol, inositol, sorbitol, sorbitil silanodiol, sacarose, trehalose, xilose, xilitol, ácido glucurônico e sais dos mesmos), sorbitol etoxilado (Sorbeth-6, Sorbeth-20, Sorbeth-30, Sorbeth-40), e combinações dos mesmos. Em algumas formas de realização, um 1,2-pentano diol comercialmente disponível como pentileno glicol HYDROLITE-5® (comercialmente disponível de Symrise GmbH) pode ser usado. Em outras formas de realização, um propileno glicol pode ser usado. Onde usados, estes umectantes podem estar presentes em quantidades de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 20% em peso da segunda fase, em formas de realização de cerca de 3% em peso a cerca de 10% em peso da segunda fase.

Em algumas formas de realização, um conservante como fenoxi etanol e um umectante como butileno glicol, hexileno glicol, pentileno glicol e/ou propileno glicol podem ser ambos adicionados à segunda fase. Em formas de realização, pentileno glicol d e/ou propileno glicol podem prover umectância e auxiliar na conservação do concentrado quando combinado com fenoxi etanol. O fenoxi etanol e pentileno glicol e/ou mistura de propileno glicol devem ser solúveis em água e não voláteis. Isto está em contraste com o uso de etanol para conservação, que é com frequência usado pelos fornecedores de dispersões lipossomais. Quando presentes, estes conservantes podem estar presentes em quantidades de cerca de 0,01% em peso a cerca de 3% em peso da segunda fase, em formas de realização de cerca de 0,3% em peso a cerca de 1% em peso da segunda fase.

A dispersão contendo o fosfolípido, às vezes referido aqui como a segunda fase, e a solução contendo o agente bioativo lipofílico e

solubilizador, às vezes referido aqui como a primeira fase, podem ser homogenizados por misturação em um cisalhamento elevado para formar um concentrado lipossômico usando homogenizadores, misturadores, mescladores e aparelhos similares dentro do competência do versado na técnica. Em algumas formas de realização, homogenizadores comercialmente disponíveis incluindo um Homogenizador Silverson L4RT ou tipos similares de homogenizadores de estator / rotor feitos por Gifford-Wood, Fraina, IKA e outros, assim como homogenizadores de múltiplos estágios, moinhos colóides, sonoladores, ou outros tipos de homogenizadores, podem ser usados para produzir as dispersões lipossomais submicrônicas do agente bioativo lipofílico. Os homogenizadores de estator / rotor descritos acima tem uma faixa operacional de cerca de 100 rpm a cerca de 12.000 rpm, e podem ser supridos com uma faixa de telas do cabeçote de baixo cisalhamento, cisalhamento padrão e/ou cisalhamento elevado.

A homogeneização pode ocorrer por misturação das duas fases em velocidades apropriadas de, por exemplo, de cerca de 4.000 rpm a cerca de 12.000 rpm, em formas de realização de cerca de 5.000 rpm a cerca de 10.000 rpm, em algumas formas de realização cerca de 7.000 rpm. A taxa de cisalhamento do homogenizador também pode ser aumentada ou diminuída independente da velocidade do eixo homogeneizador por aumento ou diminuição do tamanho da tela de processamento circundando o cabeçote do homogenizador. Em formas de realização, lipossomas podem ser feitos com tanto uma tela de emulsificação padrão como uma tela de elevado cisalhamento, por exemplo, as telas supridas com o homogenizador Silverson L4RT. A misturação pode ocorrer durante um período de tempo apropriado de menos do que cerca de 90 minutos, em formas de realização de cerca de 2 minutos a cerca de 60 minutos, em formas de realização de cerca de 5 minutos a cerca de 45 minutos. Os lipossomas resultantes podem ter um tamanho de partícula de menos do que cerca de 600 nm, em formas de

realização de cerca de 100 nm a cerca de 500 nm, em outras formas de realização de cerca de 200 nm a cerca de 400 nm, em algumas formas de realização cerca de 300 nm.

5 Em formas de realização, as duas fases podem ser aquecidas em separado a uma temperatura de cerca de 45°C a cerca de 65°C, em algumas formas de realização de cerca de 50°C a cerca de 55°C, e misturadas com homogeneização de alto cisalhamento em velocidades e durante períodos de tempo descritos acima para formar lipossomas submicrônicos de CoQ10. Onde o agente bioativo lipofílico é CoQ10, a temperatura de processamento
10 para a fase de CoQ10, a fase de água/fosfolípídeo, e as fases combinadas não deve exceder cerca de 55°C a fim de evitar a degradação oxidativa do CoQ10. O processamento da mistura a uma temperatura de cerca de 45°C a cerca de 55 °C pode ser utilizável para obter uma viscosidade desejada do concentrado de cerca de 5.000 cP a cerca de 100.000 cP, em formas de realização de cerca
15 de 15.000 cP a cerca de 40.000 cP a uma temperatura de cerca de 35°C a cerca de 45°C. Em algumas formas de realização, processamento durante períodos prolongados, por exemplo, durante até cerca de 60 minutos nas velocidades notadas acima dentro desta faixa de temperatura, não devem impactar de modo adverso a integridade dos lipossomas resultantes.

20 O agente bioativo pode estar presente no concentrado resultante em uma quantidade de cerca de 10% em peso do concentrado a cerca de 30% em peso do concentrado, em formas de realização de cerca de 18% em peso do concentrado a cerca de 26% em peso do concentrado, em algumas formas de realização de cerca de 21% em peso do concentrado a
25 cerca de 22% em peso do concentrado. A quantidade de fosfolípídeos no concentrado pode ser de cerca de 1% em peso do concentrado a cerca de 20% em peso do concentrado, em formas de realização de cerca de 4% em peso do concentrado a cerca de 12% em peso do concentrado, com o resto sendo o solubilizador, solvente, umectante e conservante.

Em formas de realização, pode ser desejável incluir um melhorador da permeação em qualquer composição incluindo os lipossomas descritos acima. O melhorador da permeação pode aumentar a biodisponibilidade dos lipossomas resultantes contendo o agente bioativo lipofílico. Enquanto lipossomas da presente descrição podem ser administrados por qualquer via dentro do âmbito da técnica, a adição de um melhorador da permeação pode ser especialmente benéfica para as vias de administração tópicas.

Os apropriados melhoradores da permeação incluem, mas não são limitados a, etoxidiglicol (também conhecido como éter monoetílico de dietileno glicol, comercialmente disponíveis como TRANSCUTOL e TRANSCUTOL P de Gattefosse e TRIVALIN CG de Tri-K Industries), 1,3-butileno glicol, isopentil diol, 1,2-pentano diol, propileno glicol, 2-metil propan-2-ol, propan-2-ol, etil-2-hidroxiopropanoato, hexan-2,5-diol, éter de di(2-hidroxiopropila), pentan-2,4-diol, acetona, polioxietileno{2} éter metílico, ácido 2-hidroxiopropiônico, 2-ácido hidroxiocetânico, propan-1-ol, 1,4 dioxano, tetraidrofurano, butan-1,4-diol, dipelargonato de propileno glicol, éter estearílico de polioxipropileno 15, álcool octílico, éster polioxietileno de álcool oleílico, álcool oleílico, álcool laurílico, adipato de dioctila, adipato de dicaprila, adipato de diisopropila, sebaçato de diisopropila, sebaçato de dibutila, sebaçato de dietila, sebaçato de dimetila, sebaçato de dioctila, suberato de dibutila, azelato de dioctila, sebaçato de dibenzila, ftalato de dibutila, azelato de dibutila, miristato de etila, azelato de dimetila, miristato de butila, succinato de dibutila, ftalato de didecila, oleato de decila, caproato de etila, salicilato de etila, palmitato de isopropila, laurato de etila, pelargonato de 2-etil-hexila, isostearato de isopropila, laurato de butila, benzoato de benzila, benzoato de butila, laurato de hexila, caprato de etila, caprilato de etila, estearato de butila, salicilato de benzila, ácido 2-hidroxiocetânico, dimetil sulfóxido, metil sulfonil metano (MSM), n.n-dimetil

acetamida, n,n- dimetil formamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, 5-metil-2-pirrolidona, 1,5-dimetil-2-pirrolidona, 1-etil -2-pirrolidona, óxidos de fosfina, ésteres de açúcar, álcool de tetrahidrofurfural, uréia, dietil-m-toluamida, 1-dodecilazaciloheptan-2-ona, combinações dos mesmos, e
5 semelhantes.

A quantidade de melhorador da permeação nas composições da presente descrição, incluindo qualquer combinação de qualquer uma e de todas as fases descritas aqui, pode ser menor do que cerca de 25% em peso da composição, em formas de realização de cerca de 0,5% em peso a cerca de
10 20% em peso da composição, em outras formas de realização de cerca de 3% em peso a cerca de 15% em peso da composição, em ainda outras formas de realização de cerca de 5% em peso da composição a cerca de 10% em peso da composição.

Em formas de realização, um melhorador da permeação
15 apropriado pode incluir etoxidiglicol. Em outras formas de realização, um melhorador da permeação apropriado pode incluir etoxidiglicol em combinação com outro melhorador da permeação como propileno glicol, pentileno glicol, ou qualquer outro melhorador da permeação descrito acima.

De modo surpreendente, e como detalhado abaixo nos
20 Exemplos, foi descoberto que, em algumas formas de realização, menores quantidades de etoxidiglicol, em vez de maiores quantidades de etoxidiglicol, opcionalmente em combinação com outros melhoradores da permeação, podem proporcionar uma melhorada biodisponibilidade do agente bioativo lipofílico, nas formas de realização de CoQ10, quando administrado
25 topicamente. Em formas de realização, quantidades apropriadas de etoxidiglicol podem ser de cerca de 0,5% a cerca de 10% em peso da composição, em formas de realização de cerca de 2% a cerca de 8% em peso da composição, em formas de realização de cerca de 4% a cerca de 6% em peso da composição.

Uma vez formados, os resultantes lipossomas, que podem estar em um concentrado, podem ser administrados a um paciente ou, em formas de realização, podem ser combinados com qualquer veículo farmacologicamente aceitável. Como usado aqui, os termos "veículo farmacologicamente aceitável" e "veículos farmacologicamente aceitáveis" referem-se aos compostos que são, dentro da competência do julgamento médico consistente, apropriados para uso em contato com os tecidos de um indivíduo sem indevida toxicidade, irritação, resposta alérgica, e semelhantes, considerando uma relação de benefício/risco considerável, e efetiva para seu uso pretendido, assim como os sais e os derivados biocompatíveis destes compostos. Como usado aqui, um veículo farmacologicamente aceitável inclui qualquer um e todos os solventes, incluindo água, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e agentes antifúngos, excipientes estabilizantes, agentes de melhora ou retardo da absorção, polímeros, incluindo aglutinantes poliméricos e adesivos poliméricos, combinações dos mesmos, e semelhantes. Estes materiais devem ser não tóxicos para os recipientes nas dosagens e concentrações empregadas e podem incluir tampões como TRIS HCl, fosfato, citrato, acetato e outros sais de ácido orgânico; antioxidantes como ácido ascórbico, peptídeo de baixo peso molecular (menor do que cerca de dez resíduos) como poliarginina, proteínas como albumina de soro, gelatina, ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos como polivinilpirrolidona; aminoácidos como glicina, ácido glutâmico, ácido aspártico ou arginina; monossacarídeos, dissacarídeos, e outros carboidratos incluindo celulose ou seus derivados, glicose, manose, ou dextrinas; agentes quelantes como EDTA; álcoois de açúcar como manitol ou sorbitol; contraíons como tensoativos não iônicos ou de sódio, como TWEEN, PLURONICS e/ou polietileno glicol.

O uso destes meios e agentes para as substâncias farmacologicamente ativas esta dentro da competência do versado na técnica.

Os ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições.

Em formas de realização, os veículos acima podem ser usados sozinhos ou em combinação para formar um sistema veículo. Os sistemas de veículo farmacologicamente aceitáveis apropriados estão dentro da competência do versado na técnica e podem incluir, mas não são limitados a, loções, cremes, géis, emulsões, dispersões, sólidos, bastões sólidos, semissólidos, aerossol ou espumas não aerossol, pulverizações, soros, sistemas de curativos adesivos transdérmicos, combinações dos mesmos, e semelhantes. Em formas de realização, os lipossomas podem estar em um concentrado lipossômico e podem ser introduzidos em um paciente com um melhorador da permeação como descrito acima. Em formas de realização, o melhorador da permeação pode estar presente em uma fase de água adicionada ao concentrado lipossômico para formar uma composição da presente descrição. Em formas de realização, a formulação pode ser usada para liberação transdérmica.

Loções ou cremes incluindo os lipossomas descritos acima podem incluir fases adicionais para a formação da loção e/ou creme. Por exemplo, em algumas formas de realização, a composição da presente descrição pode incluir uma loção formada por combinação dos lipossomas descritos acima e melhorador da permeação com adicionais fases de óleos, fases de água, fases de neutralização, pigmentos, combinações dos mesmos, e semelhantes. Em formas de realização, estas fases combinadas podem formar o veículo farmacologicamente aceitável descrito acima.

Como também notado acima, em formas de realização o melhorador da permeação pode estar em uma das fases adicionais, por exemplo, uma fase de água.

Similarmente, o concentrado descrito acima pode ser colocado em qualquer solvente apropriado, incluindo água, para administração, ou

combinado com um aglutinante polimérico e/ou adesivo para administração como um sólido, semissólido e semelhantes. Emulsões e/ou dispersões podem ser formados por combinação do concentrado lipossômico com tensoativos usando qualquer meio dentro da competência do versado na técnica.

5 Onde as fases adicionais estão presentes na formação de uma composição da presente descrição na forma de uma loção ou creme, o concentrado de lipossoma ou dispersão pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % a cerca de 30% em peso da loção ou creme, em formas de realização de cerca de 5 a cerca de 25% em peso da loção ou
10 creme.

 O agente bioativo pode assim estar presente na composição final, em formas de realização, a loção, creme ou qualquer outra forma apropriada como descrito acima, em quantidades de cerca de 0,5% em peso a cerca de 20% em peso da composição, em formas de realização de cerca de
15 0,75% em peso a cerca de 10% em peso da composição, em outras formas de realização de cerca de 1% em peso a cerca de 7,5% em peso da composição, em outras formas de realização de cerca de 1,25% em peso a cerca de 5% em peso da composição, em outras formas de realização de cerca de 1,5% em peso a cerca de 3% em peso da composição.

20 Por exemplo, em algumas formas de realização uma loção ou creme incluindo o concentrado de lipossoma descrito acima pode incluir uma fase de óleo que, por sua vez, pode incluir emolientes, álcoois graxos, emulsificantes, combinações dos mesmos, e semelhantes. Por exemplo, uma fase de óleo poderia incluir emolientes como Benzoatos de C12-15 alquila
25 (comercialmente disponíveis como FINSOLV™ TN de Finetex Inc. (Edison, NJ)), triglicerídeos cápricos- caprílicos (comercialmente disponíveis de Huls como MIGLYOL™ 812), e semelhantes. Outros apropriados emolientes que podem ser usados incluem óleos derivados de vegetais (óleo de milho, óleo de sassafrás,, azeite de oliva, óleos de macadame, etc.); vários ésteres sintéticos

incluindo capratos, linoleatos, dilinoleatos, isostearatos, fumaratos, sebacatos, lactatos, citratos, stearatos, palmitatos, e semelhantes; triglicerídeos de cadeia média sintéticos, óleos de silicone ou polímeros; álcoois graxos como álcool cetílico, álcool estearílico, álcool cetearílico, álcool laurílico, combinações dos mesmos, e semelhantes; e emulsificantes incluindo estearato de glicerila, estearato de PEG-100, estearato de glicerila, estearato de glicerila SE, ácidos graxos neutralizados ou parcialmente neutralizados, incluindo esteárico, palmítico, oleico, e semelhantes; extratos de óleo vegetal contendo ácidos graxos, Cetareth- 20, Ceteth-20, estearato de PEG-150, Laurato de PEG-8, Oleato de PEG-8, estearato de PEG-8, estearato de PEG-20, estearato de PEG-40, distearato de PEG-150, diestearato de PEG-8, combinações dos mesmos, e semelhantes; ou outros materiais não polares cosméticos ou farmacologicamente aceitáveis usados para a emoliência da pele dentro da competência do versado na técnica, combinações dos mesmos, e semelhantes.

Os emolientes, em formas de realização benzoatos de C12-15 alquila, podem ser incluídos para emoliência e capacidade de espalhamento. Quando presente, o emoliente pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,2% em peso a cerca de 15% em peso da composição total, em formas de realização de cerca de 2% em peso a cerca de 6% em peso da composição total. Álcoois como álcool cetílico e álcool estearílico podem ser adicionados pra conferir corpo ou textura a um creme. Quando se usam tanto álcool cetílico como álcool estearílico, a relação de álcool cetílico para álcool estearílico pode ser de cerca de 2:1 a cerca de 1:2, com os álcoois cerosos completando de cerca de 1 a cerca de 6 % em peso, da composição total, em formas de realização de cerca de 2% em peso a cerca de 4% em peso da composição total.

Como notado acima, esta fase de óleo também pode incluir emulsificantes. Os emulsificantes apropriados incluem, mas não são limitados a, estearatos incluindo estearato de glicerila, estearato de PEG-100, estearato

de glicerila SE, citrato estearato de glicerila, combinações dos mesmos, e semelhantes. Em formas de realização, uma combinação de estearatos pode ser usada em uma fase de óleo como um emulsificador. Por exemplo, um estearato de glicerila e uma mistura de estearato de PEG-100 (em formas de
5 realização, uma mistura de estearato de glicerila e estearato de polietileno glicol 100 comercialmente disponíveis como ARLACEL[®] 165 de ICI Americas) podem ser usados como um emulsificador para formar uma emulsão óleo em água (o/w). Em tal combinação, o estearato de PEG-100 pode atuar como o emulsificador primário e o estearato de glicerila pode ser
10 um co-emulsificador. O emulsificador pode estar presente em uma quantidade de cerca de 2% em peso a cerca de 8% em peso da composição total, em formas de realização de cerca de 3% em peso a cerca de 5% em peso da composição total.

A relação em peso do emulsificador para emolientes como
15 descrito acima nesta fase de óleo pode ser de cerca de 10:1 a cerca de 1:2, em algumas formas de realização de cerca de 2:1 a cerca de 1:1.

Quando presente, uma fase de óleo pode estar presente em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 20% em peso de uma loção ou creme, em formas de realização de cerca de 8% a cerca de 15% em peso de
20 uma loção ou creme. Loções ou cremes formados com os lipossomas acima também podem incluir uma fase de água, que pode, em formas de realização, incluir o melhorador da permeação descrito acima assim como os itens combinados para formar a segunda fase descrita acima, incluindo umectantes e conservantes. Assim, em formas de realização, a fase de água utilizada na
25 formação de uma loção ou creme possuindo lipossomas como descrito aqui pode incluir a segunda fase descrita acima. Além disso, em formas de realização pode ser desejável adicionar um modificador de viscosidade, às vezes referido aqui como um agente de viscosidade, de modo a prover a loção e/ou creme com uma viscosidade desejada.

Os apropriados agentes de viscosidade que podem ser adicionados a uma a fase de água incluem polímeros solúveis em água, incluindo polímeros aniônicos e polímeros não iônicos. Os utilizáveis polímeros incluem polímeros de vinila como polímeros de ácido acrílico reticulado com o nome CTFA CARBOMER, pululana, manano, escleroglucanos, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, goma guar, goma guar de hidroxipropila, goma de xântano, goma acácia, goma arábica, tragacanto, galactano, goma de alfarroba, goma caraia, goma de feijão alfarroba, carragenano, pectina, amilopectina, agar, semente de marmelo (Cydonia oblonga Mill), amido (arroz, milho, batata trigo), colóides de algas (extrato de algas), polímeros microbiológicos como dextrano, succinoglucano, polímeros à base de amido como amido carboximetil, metilhidroxipropil amido, polímeros à base de ácido algínico, como alginato de sódio, ésteres de propileno glicol de ácido algínico, acrilato polímeros como poliacrilato de sódio, polietilacrilato, poliacrilamida, polietilenoimina, e materiais inorgânicos solúveis em água como bentonita, silicato de alumínio magnésio, laponita, hectonita, e ácido silícico anidro. Combinações dos acima também podem ser usadas em formas de realização. Em algumas formas de realização, um CARBOMER como CARBOMER 940 pode ser adicionado como um agente de viscosidade para controlar as propriedades reológicas das fórmulas de creme e aumentar a estabilidade da emulsão primária.

Quando usado, um agente de viscosidade pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % a cerca de 2% em peso da composição, em formas de realização de cerca de 0,25% a cerca de 0,6% da composição.

Alternativamente, a fase de água pode conter outros umectantes solúveis, como glicóis, polióis, sais de lactato, aminoácidos, peptídeos, açúcares, uréia, PCA de sódio, ácido hialurônico, ou sais dos mesmos, ou qualquer outro umectante apropriado ou umectante solúvel em água ou dispersável em água, dentro da competência do versado na técnica. A

relação em peso de umectantes para melhorador da permeação para conservante para agente de viscosidade pode ser de cerca de 20:10:1:1 a cerca de 10:20:1:1, em algumas formas de realização de cerca de 15:10:2:1 a cerca de 10:15:1:1.

5 Assim, como notado acima, a fase de água utilizada para formar uma loção e/ou creme da presente descrição pode incluir água, umectantes, conservantes, agentes de viscosidade, e melhoradores da permeação. Por exemplo, em formas de realização, uma fase de água
10 apropriada pode incluir uma combinação de glicerina, pentileno glicol e/ou propileno glicol, etoxidiglicol, fenoxi etanol, água, e CARBOMER 940. Esta tal fase de água pode conter glicerina para umectação e umectância da pele; propileno glicol para umectância e para auxiliar na penetração na pele e para melhorar o perfil de conservação microbiológico; etoxidiglicol para melhorar a penetração na pele de CoQ10 dos lipossomas; fenoxi etanol para
15 conservação microbiológica; água purificada como a fase, e CARBOMER 940 para controlar as propriedades teológicas das fórmulas de creme e para adicionar estabilidade à emulsão primária.

Em algumas formas de realização, o agente de viscosidade pode ser adicionado a uma fase de água como uma dispersão em um
20 umectante como descrito acima, opcionalmente em combinação com água, opcionalmente em combinação com um conservante como descrito acima. Por exemplo, em formas de realização CARBOMER 940 pode ser adicionado como uma dispersão como uma dispersão a 2% contendo CARBOMER 940 dispersado em uma mistura de água, propileno glicol, e fenoxi etanol. Esta
25 dispersão de CARBOMER 940 pode ser feita em separado em um processo de fabricação em batelada. Onde um agente de viscosidade como CARBOMER 940 é adicionado como uma dispersão separada a uma fase de água, a relação em peso do agente de viscosidade para umectante para conservante para água pode ser de cerca de 0,3:2:0,05:10 a cerca de

0,5:1:0,2:10, em algumas formas de realização de cerca de 0,1:0,5:0,05:9 a cerca de 0,2:1:0,1:9.

Quando presente, uma fase de água pode estar presente em uma quantidade de cerca de 60% a cerca de 80% em peso de uma loção ou creme, em formas de realização de cerca de 63% a cerca de 71 % em peso de uma loção ou creme.

Em algumas formas de realização, uma terceira fase, que pode ser referida aqui como uma fase de neutralização ou fase tampão, também pode ser adicionada na formação de um creme ou loção. Os componentes desta fase podem incluir, mas não são limitados a, água, amins incluindo trietanolamina, triisopropanolamina, 2-amino-2metil-1,3- propanodiol, tris (hidroximetil)amina, 2-aminobutanol, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, sais como lactato de sódio, lactato de potássio, citrato de sódio, citrato de potássio, mono-, di, ou tri-fosfato de sódio ou potássio, borato de sódio, borato de potássio, ácidos como ácido láctico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido bórico, combinações dos mesmos, e semelhantes. A água pode atuar como um solvente e um diluente para os outros ingredientes nesta fase. A amina como trietanolamina pode atuar como um neutralizador de um componente ácido em uma fase de água, como o copolímero de ácido acrílico CARBOMER; sais adicionais como uma solução de lactato de sódio (60% peso/peso em água) e ácidos adicionais como ácido láctico pode ser adicionado como um sistema tampão para ajustar e manter o pH final do creme em cerca de 4,8 a cerca de 6, em algumas formas de realização de cerca de 5 a cerca de 5,5 (dentro da faixa de pH natural da pele). Em formas de realização, um pH de cerca de 5 ou maior pode ser utilizável, como o copolímero acrílico CARBOMER 940 de uma fase de água ou material similar deve ser completamente neutralizado e desenvolver seu potencial de viscosidade completo.

Em formas de realização, uma quantidade de amina apropriada

como trietanolamina pode ser adicionada de modo que está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% a cerca de 2% em peso da composição final, em formas de realização de cerca de 1% a cerca de 1,5% em peso da composição final. Uma quantidade apropriada de sal como lactato de sódio pode ser adicionada de modo que está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% a
5 cerca de 3% em peso da composição final, em formas de realização de cerca de 1% a cerca de 1,5% em peso da composição final. Em formas de realização, uma quantidade apropriada de ácido como ácido láctico pode ser adicionada de modo que está presente em uma quantidade de cerca de 0% a
10 1% em peso da composição final, em algumas formas de realização cerca de 0,25% a cerca de 0,75% em peso da composição final, em algumas formas de realização cerca de 0,5% em peso da composição final. O neutralizador e/ou tampão pode ser adicionado de modo que está presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 10 % em peso da composição final, em formas de
15 realização de cerca de 2% a cerca de 4 % em peso da composição final.

Quando presente, a fase de neutralização pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % a cerca de 15% em peso de uma loção ou creme, em formas de realização de cerca de 5% a cerca de 8% em peso de uma loção ou creme.

20 Em formas de realização, onde o agente bioativo lipofílico é CoQ10, um creme sem um pigmento pode ter uma cor amarelo-laranja. Assim, pode ser desejável adicionar um pigmento a qualquer loção ou creme para mascarar cosmeticamente a cor conferida pelo fármaco. Qualquer pigmento apropriado para formulações cosméticas ou farmacêuticas pode ser
25 combinado com os lipossomas da presente descrição. Estes pigmentos incluem, mas não são limitados a, dióxido de titânio, óxidos de ferro, óxido de zinco, combinações dos mesmos, e semelhantes. Em formas de realização, um tipo dispersável em água de pó de dióxido de titânio pode ser usado para clarear a cor do creme final. A cor amarela-laranja do creme, conferida por

CoQ10, pode ser substancialmente reduzida e pode ser cosmeticamente melhorada pela adição de dióxido de titânio em uma quantidade de até cerca de 1% em peso da loção ou creme, em formas de realização de cerca de 0,2% a cerca de 2% em peso da loção ou creme. Além dos pigmentos inorgânicos, corantes FD&C ou D&C, solúveis e/ou dispersáveis em água, e/ou agentes opacificantes perolescentes, com base em estearato de glicerila, ou misturas de estearato de glicerila e outros agentes perolescentes apropriados para uso em composições farmacêuticas tópicas, podem ser usados.

Em algumas formas de realização, a quantidade de conservantes utilizados em uma composição da presente descrição incluindo um agente bioativo lipofílico em lipossomas pode ser reduzida pela inclusão de aditivos adicionais incluindo os descritos acima. Por exemplo, a quantidade de conservantes pode ser reduzida em uma composição da presente descrição pela adição de dióis multifuncionais incluindo, mas não limitados a 1,2-pentano diol, 1,4-pentano diol, hexileno glicol, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, glicerol, diglicerol, combinações dos mesmos, e semelhantes. Além disso, a quantidade de conservantes pode ser reduzida diminuindo a atividade da água, A_w , da composição pela adição de umectantes descritos acima e através da adição de sais solúveis, por exemplo, lactato de sódio e ácido láctico que estão presentes no tampão e fase de neutralização das formas de realização descritas acima.

Em formas de realização, outros ingredientes solúveis também podem ser adicionados a composições da presente descrição para reduzir o nível de conservantes necessários. Estes ingredientes solúveis adicionais incluem, mas não são limitados a, agentes de tampão e ajuste do pH, agentes de ajuste da tonicidade, agentes umectantes, e semelhantes, por exemplo, acetato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, e semelhantes. Outros tampões que podem ser adicionados incluem hidróxido de sódio, hidróxido de

potássio, hidróxido de amônio, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, aminometilpropanol, trimetamina, tetrahidroxipropil etilenodiamina, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, e sais de ácido láctico incluindo lactato de sódio, lactato de potássio, lactato de lítio, lactato de cálcio, lactato de magnésio, lactato de bário, lactato de alumínio, lactato de zinco, citrato de sódio, acetato de sódio, lactato de prata, lactato de cobre, lactato de ferro, lactato de manganês, lactato de amônio, combinações dos mesmos, e semelhantes. Estes aditivos podem ser adicionados a qualquer fase descrita acima usada na formação de um creme ou loção, incluindo a fase óleo, água fase, fase de neutralização, pigmento e combinações dos mesmos, e semelhantes.

Em formas de realização o uso do concentrado de lipossoma descrito acima na formação das composições da presente descrição pode permitir adequar a produção de várias composições tendo o agente bioativo em variadas concentrações. Por exemplo, em formas de realização, o concentrado de lipossoma pode ter o agente bioativo em uma concentração de cerca de 10 a cerca de 15 vezes maior do que uma quantidade de agente bioativo em uma composição final para administração a um paciente. Para a fabricação, uma grande batelada de concentrado pode ser produzida, e então porções múltiplas do concentrado podem ser usadas para produzir composições múltiplas tendo o agente bioativo em variadas concentrações. Isto permite uma grande flexibilidade na adequação da concentração de um agente bioativo em uma composição da presente descrição.

Por exemplo, em formas de realização, um concentrado submicrônico de lipossoma pode ser usado para criar uma faixa de dosagem de cremes de tratamento possuindo um agente bioativo lipofílico. Em formas de realização, o concentrado de lipossoma pode ser um CoQ10 solubilizado, fluidizado ou emulsificado dentro de um lipossoma multilamelar com elevado teor de ácido linoleico -fosfatidilcolina. Existem algumas razões para criar um

concentrado de lipossoma de ativos de fármacos lipofílicos. Por exemplo, a criação de um concentrado fármaco-lipossoma em sua forma nascente, sem a adição de um creme, loção, ou outros veículos, pode permitir a medida direta do ativo do fármaco, o tamanho de partícula do lipossoma, e distribuição do tamanho de partícula sem interferência de outros aditivos, tipicamente presentes na forma de produto final. Por exemplo, as emulsões de creme e loção formadas pela homogenização de uma fase de óleo, uma fase de água, e apropriados emulsificantes e coemulsificantes, como descrito aqui, podem incluir partículas de emulsão óleo em água, na faixa de tamanho submicrônico a uma preponderância de partículas acima de um micron. Uma vez que uma dispersão de lipossoma ou concentrado de lipossoma, como descrita, é adicionada aos outros componentes ou fases do veículo de creme ou loção final, medida do tamanho de partícula de fármaco - lipossoma e distribuição do tamanho de partícula como distintas das partículas de uma emulsão O/W, ou outros aditivos (por exemplo, pigmento) se torna impraticável, se não impossível.

A preparação de um fármaco-concentrado de lipossoma também pode ajudar a manter a estabilidade intrínseca e distribuição inicial do tamanho de partícula do fármaco-lipossoma. Nas formas de realização descritas para o concentrado de lipossomas Coenzima Q10, o concentrado pode ser armazenado em uma temperatura ambiente controlada (15°C - 30,00°C) durante vários meses até ser necessário para a fabricação. Uma vez requerido para a produção, o concentrado de lipossoma pode ser adicionado após a formação do veículo de emulsão e a uma temperatura que não irá afetar de modo adverso as partículas de fármaco-lipossoma.

A preparação do fármaco-concentrado de lipossoma também pode permitir um teste do fármaco e confirmação de estabilidade do fármaco no lipossoma antes da incorporação do concentrado de lipossoma no veículo final. Além disso, a formulação de um fármaco-concentrado de lipossoma em

uma concentração única permite que este concentrado seja usado para criar uma ampla faixa de concentrações de dosagem final do fármaco. Em formas de realização, o fármaco-concentrado de lipossoma de Coenzima Q10 pode conter cerca de 21% ou cerca de 22% Coenzima Q10 e pode ser usado para

5 fazer as composições finais, às vezes referido aqui como produtos, contendo Coenzima Q10 em quantidades de cerca de 0,5% até cerca de 20% em peso da composição final, em formas de realização de cerca de 0,75% em peso a cerca de 10% em peso da composição final. Esta faixa pode ser ampliada substancialmente dependendo das exigências de dose do ativo lipofílico.

10 Como notado nos exemplos abaixo, em algumas formas de realização o bioativo, como Coenzima Q 10, pode estar presente em quantidades de cerca de 1,25% em peso do final composição a cerca de 5% em peso da composição final, em outras formas de realização de cerca de 1,5% em peso a cerca de 5% em peso da composição.

15 Os cremes, loções, e semelhantes resultantes podem ter uma vida útil na prateleira longa, isto é, eles podem permanecer estáveis durante o armazenamento por pelo menos cerca de 2 anos, em formas de realização de cerca de 2 a cerca de 10 anos.

20 Estas loções e cremes podem ser embalados em uma embalagem apropriada dentro da competência do versado na técnica, incluindo tubos de metal ou laminado. Os cremes resultantes têm características aceitáveis de uso pelo paciente para considerações estéticas de aplicação de produto, por exemplo, "esfrega", tato na pele, odor do produto, cor do produto e transferência do produto aceitáveis.

25 Composições da presente descrição podem ser usadas para administrar agentes bioativos lipofílicos para o tratamento de qualquer doença ou condição que pode se beneficiar da aplicação do agente bioativo lipofílico, incluindo os descritos na publicação internacional No. WO 2005/069916, cuja descrição completa é incorporada por referência aqui. Apesar da presente

descrição ter discutido formulações tópicas / transdérmicas em detalhes, dependendo das condições específicas sendo tratadas, os lipossomas contendo agentes bioativos lipofílicos descritos acima também pode ser formulados e administrados por outras vias sistêmicas e/ou locais. Vias de administração
5 apropriadas incluem, mas não são limitadas a, outras vias tópicas de administração, oral, retal, inalação, vaginal, transmucosal, intestinal, parenteral incluindo intramuscular, subcutânea, intramedular, intratecal, intraventricular direta, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, intraocular, intratumoral, combinações dos mesmos, e semelhantes.

10 Onde as composições são administradas por injeção, as composições podem ser administradas em um bolo único, injeções múltiplas, ou por infusão contínua (por exemplo, intravenosamente ou por diálise peritoneal). Para administração parenteral, as composições podem ser formuladas em uma forma esterilizada isenta de pirogênios. Composições da
15 presente descrição também podem ser administradas em vitro a uma célula (por exemplo, para induzir apoptose em uma célula de câncer em uma cultura em vitro) simplesmente adicionando a composição ao fluido em que a célula está contida.

20 Em algumas formas de realização, composições da presente descrição podem ser usadas no tratamento de câncer. Como usado aqui, "câncer" refere-se a todos os tipos de câncer ou neoplasma ou tumores malignos encontrados em mamíferos, incluindo, mas não limitados a: leucemias, linfomas, melanomas, carcinomas e sarcomas.

25 Como usado aqui, os termos "câncer," "neoplasma," e "tumor," são usados de modo interpermutável e ou na forma singular ou plural referem-se a células que sofreram uma transformação maligna que as tornam patológicas para o organismo hospedeiro.

As células de câncer primárias (isto é, células obtidas de

próximo do sítio da transformação maligna) podem ser prontamente distintas de células não cancerosas por técnicas bem estabelecidas, particularmente exame histológico. A definição de uma célula de câncer, como usado aqui, inclui não somente uma célula primária de câncer, mas qualquer célula derivada de um antecedente de célula de câncer. Isto inclui células de câncer com metástase, e culturas em vitro e linhagens de células derivadas de células de câncer.

Quando fazendo referência a um tipo de câncer que normalmente se manifesta como um tumor sólido, um tumor "clinicamente detectável" é um que é detectável com base na massa de tumor, por exemplo, por procedimentos como varredura CAT, formação de imagem MR, raio-X-, ultrassom ou palpação, e/ou que é detectável devido à expressão de um ou mais antígenos específicos para o câncer em uma amostra obtível de um paciente.

Exemplos de cânceres incluem câncer do cérebro, mama, pâncreas, cervix, colon, cabeça e pescoço, rim, pulmão, pulmão de célula não pequena, melanoma, mesotelioma, ovário, sarcoma, estômago, útero e meduloblastoma.

O termo "sarcoma" geralmente refere-se a um tumor que é feito de uma substância como tecido conectivo embriônico e é geralmente composto de células intimamente compactadas incrustadas em uma substância fibrilar ou homogênea. Os exemplos de sarcomas que podem ser tratados com as composições da presente descrição incluem, mas não são limitados a, condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma de parte mole alveolar, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrióide, sarcoma cloroma, carcinoma corina, sarcoma embrional, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de célula gigante, sarcoma granulocítico, sarcoma de

Hodgkin, sarcoma hemorrágico idiopático pigmentado múltiplo, sarcoma immunoblástico de células B, linfoma, sarcoma immunoblástico de células T, sarcoma Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de célula de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma maligno mesenquimoma, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial, sarcoma telangiectático, e semelhantes.

O termo "melanoma" é tomado para significar um tumor surgindo do sistema melanocítico da pele e/ou outros órgãos. Os melanomas que podem ser tratados com as composições da presente descrição incluem, mas não são limitados a, por exemplo, melanoma acralentiginoso, melanoma amelanotico, melanoma benigno juvenil I, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungual, melanoma de difusão superficial, e semelhantes.

O termo "carcinoma" refere-se a um novo crescimento maligno feito de células epiteliais tendendo a se infiltrar nos tecidos circundantes que são lugar a metastases. Carcinomas que podem ser tratados com as composições da presente descrição incluem, mas não são limitados a, por exemplo, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenocístico, carcinoma adenóidecístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma do córtex adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de célula alveolar, carcinoma de célula basal, carcinoma basocelular, carcinoma basalóide, carcinoma de célula basoescamosa, carcinoma broncoalveolar, carcinoma brônquico, carcinoma broncogênico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriônico, carcinoma colóide, carcinoma comedo, carcinoma corpus, carcinoma cribriforme, carcinoma encuirasse, carcinoma cutâneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de célula cilíndrica, carcinoma de ducto, carcinoma durum, carcinoma embrional, carcinoma encefalóide, carcinoma epiermoide, carcinoma epiteliale adenoides, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere,

carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma
 de célula gigante, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma
 de célula granulosa, carcinoma de matriz do cabelo, carcinoma hematóide,
 carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula de Hurtle, carcinoma hialine,
 5 carcinoma hipemefróide, carcinoma embrional infantil, carcinoma em situ,
 carcinoma intraepidermal, carcinoma intraepitelial, carcinoma de
 Krompecher, carcinoma de célula de Kulchitzki, carcinoma de célula grande,
 carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma
 linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico,
 10 carcinoma moue, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma
 mucocelular, carcinoma mucoepidermóide, carcinoma mucosum, carcinoma
 mucoso, carcinoma mixomatódes, carcinoma nasofaríngeal, carcinoma de
 célula de grão de aveia, carcinoma ossificans, carcinoma osteóide, carcinoma
 papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma falciforme,
 15 carcinoma pultáceo, carcinoma de célula renal de rim, carcinoma de célula de
 reserva, carcinoma sarcomatodes, carcinoma schneideriano, carcinoma
 cirrose, carcinoma do escroto, carcinoma de célula em anel de sinete,
 carcinoma simplex, carcinoma de célula pequena, carcinoma solenóide,
 carcinoma de célula esferoidal, carcinoma de célula de fuso, carcinoma
 20 esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de
 cordão, carcinoma telangiectaticum, carcinoma telangiectodes, carcinoma de
 célula transicional, carcinoma tuberosum, carcinoma tuberoso, carcinoma
 verrucoso, e semelhantes.

Os cânceres adicionais que podem ser tratados com as
 25 composições da presente descrição incluem, por exemplo, doença de
 Hodgkin, Linfoma não de Hodgkin, mieloma múltiplo, neuroblastoma, câncer
 de mama, câncer ovariano, câncer de pulmão, rhabdomyosarcoma,
 trombocitose primária, macroglobulinemia primária, tumores de pulmão de
 célula pequena, tumores de cérebro primário, câncer de estômago, câncer de

colon, insulanoma maligno pancreatico, carcinóide maligno, câncer urinário, câncer da bexiga, lesões da pele pré-malignas, câncer testicular, linfomas, câncer de tiróide, neuroblastoma, câncer esofageal, câncer do trato genitourinário, hipercalcemia maligna, câncer cervical, câncer endometrial, 5 câncer cortical adrenal, câncer da próstata, e semelhantes.

Além disso, e como notado acima, no entanto, as composições da presente descrição também podem ser usadas para administrar um agente bioativo lipofílico para o tratamento de qualquer doença ou condição que possa se beneficiar da aplicação do agente bioativo lipofílico.

10 Os seguintes exemplos estão sendo submetidos para ilustrar as formas de realização da presente descrição. Estes Exemplos se destinam a serem ilustrativos apenas e não são destinados a limitar o escopo da presente descrição. Também, as partes e porcentagens são expressas em peso, salvo especificado em contrário.

15

EXEMPLOS

Exemplo 1

Um concentrado foi produzido com CoQ10 como o agente bioativo lipofílico. Cerca de 10 kg de polissorbato 80 foram colocados em uma caldeira de vácuo e aquecidos a uma temperatura de cerca de 50°C a 20 cerca de 55°C. Cerca de 8,8 kg de CoQ10 foram combinados com PHOSPHOLIPON® 85G, um vácuo foi aplicado com a temperatura mantida a de cerca de 50° C a cerca de 55° C, e os conteúdos misturados durante cerca de 15 minutos. O material resultante pode ser referido aqui como a fase CoQ10 fase ou a primeira fase. O CoQ10 foi dissolvido no polissorbato 80 25 com a caldeira de vácuo selada, vácuo ligado, e temperatura da mistura do polissorbato/CoQ10 de cerca de 50° C a cerca de 55° C.

Em uma caldeira separada, cerca de 15,8 kg de água foram aquecidos a uma temperatura de cerca de 50° C a cerca de 55° C, e cerca de 0,2 kg de fenoxi etanol e cerca de 2 kg de HYDROLITE-5® pentileno glicol

foram adicionados e misturados até ficarem transparentes e uniformes.

Cerca de 8 kg de PHOSPHOLIPON® 85G foram então adicionados até dispersados. O material resultante pode ser referido aqui como a fase de água ou a segunda fase. A fase de água obteve uma uniforme dispersão e hidratação de lecitina e foi adicionada ao CoQ10/Polissorbato líquido como descrito abaixo a uma temperatura de cerca de 50° C a cerca de 55° C.

Um homogenizador de escada de produção em linha Silverson, similar ao modelo Silverson L4RT usados para bateladas de escalada de laboratório, foi utilizado para combinar as duas fases descritas acima, isto é., a fase CoQ10 e a fase de água. Homogeneização ocorreu usando a triagem de topo da emulsão padrão Silverson por misturação em capacidade completa (de cerca de 7000 rpm a cerca de 10,000 rpm) para um total de cerca de 5 minutos através de um circuito de recirculação fechado sob vácuo (de cerca de 18 mm a cerca de 20 mm Hg) em temperaturas de cerca de 50 ° C a cerca de 55° C com agitação de movimento circular até o CoQ10 solubilizado ser completamente encapsulado e uniformemente disperso, assim criando uma dispersão lipossômica uniforme e espessa. O resultante concentrado de CoQ10 possuía CoQ10 em uma concentração de cerca de 22% em peso. A concentração de PHOSPHOLIPON® 85G foi cerca de 8% em peso da composição total, isto é, da combinação das duas fases descritas acima.

Em separados experimentos, um kg de batelada de laboratório do concentrado de CoQ10 a 22% descrito acima foi produzido e amostras foram tomadas em intervalos de 5 minutos durante a homogeneização. O tamanho de partícula dos lipossomas em vários tempos de amostragem foi determinado usando equipamento de difração de laser (Malvern 2000) seguindo as instruções do fabricante. Detalhes do processo de homogeneização e dos tamanhos de partícula obtidos durante homogeneização são especificados abaixo na tabela 1.

Tabela 1

Tempo de processo (minutos)	Velocidade do cabeçote Silverson L4RT	Diâmetro de partícula médio (nm)	Intensidade de partícula; % < 300 nm	Exposição à temp. pico aprox. (°C)
5	7000	108	84,9	55
10	7000	162	57,8	65
15	7000	112	85,4	55
20	7000	149	67,0	62
30	7000	120	83,0	55
45	7000	107	85,0	55

Como pode ser visto da tabela 1, a fórmula e processo do concentrado de CoQ10 descrito acima foram capazes de produzir lipossomas com um diâmetro médio de 107 nm e uma distribuição de partícula que incluía 85% de todos os lipossomas produzidos dentro de um tamanho de cerca de 59 nm a cerca de 279 nm. Um tempo de processo curto (cerca de 5 minutos) produziu uma dispersão de lipossoma de CoQ10 de modo tão eficiente como de um tempo de processo longo (cerca de 45 minutos). Como também pode ser visto do acima, partículas ótimas de lipossoma foram obtidas onde o CoQ10 não foi exposto a temperaturas acima de cerca de 55°C.

Exemplo 2

Uma dispersão de polímero de ácido acrílico reticulado foi preparada para uso como um agente de viscosidade em uma composição de creme. O ácido acrílico usado, CARBOMER 940, foi preparado em uma dispersão a 2% com os seguintes componentes especificados abaixo na tabela 2:

Tabela 2

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (Kg)
1	fenoxietanol	fenoxietanol	0,500	0,0750
1	hidrolito-5	pentileno glicol	5,000	0,7500
2	água purificada, USP	água	92,500	13,8750
3	ACRITAMER 940	CARBOMER 940	2,000	0,3000
	Totais		100,000	15,0000

O processo de fabricação foi realizado como abaixo. O equipamento foi primeiro limpo e sanitizado. No topo da banca, os

ingredientes de fase 1 foram misturados até ficarem transparentes e uniformes. A requerida quantidade de água (fase 2) foi pesada e adicionada a um vaso de fase do homogenizador descrito acima no Exemplo 1. A água foi aquecida com uma camisa de água quente/ vapor a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 65°C. Fase 1 foi então adicionada à fase de água 2 com moderada agitação até ficar transparente e uniforme. O recipiente da fase 1 foi enxaguado com água do processo e a temperatura foi mantida a cerca de 60°C a cerca de 65°C. O agitador foi então ligados no ajuste alto e pó de CARBOMER 940 (fase 3) foi adicionado.

10 A temperatura foi mantida de cerca de 60°C a cerca de 65 °C e a misturação continuou em velocidade média a elevada de cerca de 500 rpm a cerca de 800 rpm até todo o pó de CARBOMER 940 ser adicionado O pó de CARBOMER foi adicionado lentamente ao vórtice da mistura de fases 1 e 2. O pó foi manualmente deslocado de modo que a total quantidade de
15 CARBOMER foi adicionada em não menos do que cerca de 10 minutos.

A misturação continuou em agitação média a elevada até todo o pó ser completamente dispersos e não estarem mais presentes "olhos de peixe". O processo de fabricação foi conduzido de modo que todo o pó de CARBOMER 940 neutralizado foi completamente disperso para criar uma
20 dispersão translúcida suave do polímero CARBOMER completamente hidratado. Agitação da batelada foi elevada o suficiente para criar um vórtice visível, mas não tão alta para causar o espalhamento da batelada. A misturação apropriada da batelada ocorreu em velocidade elevada de cerca de 800 rpm a cerca de 1300 rpm durante um período de tempo de cerca de 60
25 minutos a cerca de 90 minutos. A temperatura da batelada foi mantida de cerca de 60°C a cerca de 65 °C, no início da misturação e de cerca de 55 °C a cerca de 65°C durante a misturação. A temperatura elevada auxiliou na dispersão do e polímero CARBOMER e ajudou a evitar aglomeração.

A batelada foi resfriada de cerca de 25°C a cerca de 30°C com

água fria através de uma camisa e a mistura continuou com agitação média a elevada. As amostras foram tomadas para determinar a microqualidade, pH, densidade aparente e viscosidade.

Exemplo 3

5 Uma base de emulsão de creme foi formada usando várias fases para combinação com o concentrado de CoQ10 possuindo lipossomas do Exemplo 1. Fases A, B, C e D foram combinadas para formar o creme de base. Fase E o concentrado de CoQ10 do Exemplo 1 (22% peso/peso CoQ10).
10 Detalhes mostram a preparação da base de emulsão de creme e a subsequente adição do concentrado de CoQ10 de fase do Exemplo 1.

Para a preparação do creme possuindo CoQ10 a 1,5% em peso, o procedimento para as várias fases foi como a seguir com os ingredientes especificados abaixo na tabelas 3-7:

Tabela 3

Creme de CoQ10 a 1,5%

15

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
A	RITAMOLLIENT TN	Benzoato de C12-15 alquila	5,000	1,0000
A	RITA CA	álcool cetílico	2,500	0,5000
A	RITA AS	álcool estearílico	2,000	0,4000
A	RITAPRO 165	estearato de glicerila e estearato de PEG-100	4,500	0,9000

20 Fase A (a"fase óleo") incluía Benzoatos de C12-15 alquila, que são ésteres leves adicionados para emoliência e capacidade de espalhamento. O álcool cetílico e álcool estearílico foram ceras adicionadas para conferir corpo ou textura ao creme e a mistura de estearato de glicerila e estearato de PEG-100 foi de um emulsificador primário incluído para formar uma emulsão óleo em água (o/w). Em um topo de banca, os ingredientes da fase A foram pesados em uma caldeira de vácuo e aquecidos de cerca de 70°C a cerca de 75°C em banho de água.

Tabela 4

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
B	RITA GLYCERIN	glicerina	2,000	0,4000
B	hidrólito-5	pentileno glicol	2,125	0,4250
B	TRANSCUTOL P	etoxidiglicol	5,000	1,0000
B	fenoxietanol	fenoxietanol	0,463	0,0926
B	ACRITAMER 940, dispersão a 2%	água, CARBOMER 940	50,000	10,0000
B	água purificada USP	água	11,000	2,2000

Fase B (a"Água Fase"), continha glicerina para a umectação e umectância da pele; pentileno glicol para umectância, para auxiliar na penetração na pele e para melhorar o perfil de conservação biológica; etoxidiglicol para melhorar a penetração na pele do CoQ10 dos lipossomas; fenoxi etanol para conservação microbiológica; água purificada como a fase solvente, e dispersão de CARBOMER 940 do Exemplo 2 acima para controlar as propriedades reológicas das fórmulas de creme e para aumentar a estabilidade da emulsão primária.

Os ingredientes da Fase B foram colocados em uma caldeira de misturação com vácuo separada. Os ingredientes foram misturados com misturação moderada enquanto aquecendo de cerca de 70°C a cerca de 75 °C(sem vácuo). Quando os ingredientes de Fase B alcançaram de cerca de 70°C a cerca de 75°C, ingredientes da Fase A foram adicionados de cerca de 70°C a cerca de 75°C com misturação de movimento circular moderado. A mistura das Fases A e B foi recirculada através de um homogenizador Silverson como descrito acima no Exemplo 1 (cabeçote padrão) e continuada para a próxima parte do processo.

Tabela 5

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
C	TEALAN 99%	trietanolamina	1,300	0,2600
C	RITALAC LA USP	ácido láctico	0,300	0,0600
C	RITALAC NAL	lactato de sódio, água	2,000	0,4000
C	água destilada	água	3,312	0,6624

Na Fase C (a"fase de neutralização e tampão"), água purificada atuou como um solvente e um diluente para os outros ingredientes

nesta fase. Trietanolamina foi o neutralizador primário do copolímero de ácido acrílico CARBOMER copolímero em uma fase de água (Fase B); solução de lactato de sódio (60% peso/peso em água) e ácido láctico foram adicionados como um sistema de tampão para ajustar e manter o pH final do
5 creme de cerca de 5 a cerca de 5,5, que está dentro do pH natural da pele.

Em um topo de banca, os ingredientes de Fase C foram pesados e misturados até ficarem uniformes e aquecidos de cerca de 60°C a cerca de 65 °C. A mistura de Fase C foi então adicionada à caldeira de misturação a vácuo contendo Fases A e B com misturação de movimento
10 circular de ajuste médio a elevado.

A misturação continuou enquanto passando para a próxima parte do processo.

Tabela 6

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
D	dióxido de titânio, #3328	dióxido de titânio	1,000	0,2000

Fase D (a" Fase Pigmento"). Um tipo dispersável em água de pó de dióxido de titânio foi usado na formula apenas para o fim de clarear a
15 cor da cor do creme final. A cor amarelo-laranja do creme, conferida por CoQ10, foi substancialmente reduzida e cosmeticamente melhorada pela adição de cerca de 1% peso/peso dióxido de titânio.

Para a Fase D do processo, TiO2 pesado foi adicionado à batelada (Fases A, B e C) e misturados e recirculados através do
20 homogenizador Silverson (cabeçote de cisalhamento alto) durante cerca de 10 minutos ou até ficar completamente uniforme e completamente estendida. (a cor foi verificada para confirmar).

É importante assegurar que não ocorreu aglomeração ou
25 agrupamento do dióxido de titânio nas pás de misturação com movimento circular, isto foi confirmado por inspeção visual. Um homogenizador em linha Silverson como descrito acima em Exemplo 1 foi usado com a triagem de

elevado cisalhamento para assegurar uma desaglomeração máxima e trituração do dióxido de titânio. A final dispersão do dióxido de titânio foi verificada com uma finura Hegman PH-175 do calibre do triturado.

Tabela 7

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
E	concentrado de CoQ10 22% (do exemplo 1 acima)	água, polissorbato 80, ubiquinona, lecitina, pentileno glicol, fenoxietanol	7,500	1,5000
Totais			100,000	20,000

5 Recirculação foi parada e a batelada foi resfriada de cerca de 50°C a cerca de 55 °C com o misturador de movimento circular no ajuste médio, a uma velocidade cerca de 30 rpm. O concentrado de CoQ10 previamente pesado (Fase E) do Exemplo 1 foi aquecido de cerca de 45 °C a cerca de 50°C e adicionado à batelada (Fases A, B₁ C e D).

10 Todas as fases foram misturadas com agitação de movimento circular de cerca de 60 rpm com um vácuo aplicado até uniforme. Temperatura foi mantida a cerca de 50°C.

A batelada foi resfriada de cerca de 35 °C a cerca de 45°C com misturação a cerca de 60 rpm e aplicação de um vácuo.

15 O material resultante foi colocado em recipiente de contenção.

Para a preparação de um creme possuindo CoQ10 a 3% em peso, o mesmo procedimento exato descrito acima para formar o creme possuindo CoQ10 a 1,5% em peso foi seguido. Os materiais para cada fase, e as quantidades utilizadas, são especificados abaixo em tabelas 8-12:

20

Tabela 8

Creme de CoQ10 3%				
Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
A	RITAMOLLIENT TN	benzoato de C12-15 alquila	4,000	0,8000
A	RITA CA	álcool cetílico	2,500	0,5000
A	RITA AS	álcool estearílico	2,000	0,4000
A	RITAPRO 165	estearato de glicerila e estearato PEG-100	4,500	0,9000

Tabela 9

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
B	RITA GLYCERIN	glicerina	2,000	0,4000
B	hidrólito-5	pentileno glicol	2,250	0,4500
B	TRANSCUTOL P	etoxidiglicol	5,000	1,0000
B	fenoxietanol	fenoxietanol	0,463	0,0926
B	ACRITAMER 940, dispersão a 2%	água, CARBOMER 940	40,000	8,0000
B	água purificada, USP	água	15,000	3,0000

Tabela 10

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
C	TEALAN 99%	trietanolamina	1,300	0,2600
C	RITALAC LA	ácido láctico	0,500	0,1000
C	RITALAC NAL	lactato de sódio, água	2,000	0,4000
C	água purificada, USP	água	2,487	0,4974

Tabela 11

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
D	dióxido de titânio, #3328	dióxido de titânio	1,000	0,2000

Tabela 12

Fase	Nome comercial	Nome CTFA	Porcentagem	Quantidade (g)
E	concentrado de CoQ10 22% (do exemplo 1 acima)	água, polissorbato 80, ubiquinona, lecitina, pentileno glicol, fenoxietanol	15,000	3,000
Totais			100,000	20,000

5 Um creme similar foi preparado usando o concentrado a 22% de CoQ10 do Exemplo 1 em uma quantidade de cerca de 25% em peso para criar um creme tendo CoQ10 em uma concentração de cerca de 5% em peso.

10 Um resumo dos conteúdos dos cremes de CoQ10 tendo CoQ10 a 1,5% em peso, CoQ10 a 3% em peso, e CoQ10 a 5% em peso são especificados abaixo em tabelas 13, 14 e 15 respectivamente. Nota-se que em todos os exemplos de formulação dados acima e abaixo para os cremes de CoQ10, uma quantidade de concentrado usada iria realmente dar uma concentração teórica final de cerca de 10% acima da concentração alvo. Assim, para o "Creme de CoQ10, 1,5%", a quantidade de batelada real usada
15 foi 7,5% em peso de um concentrado a 22% em peso que forneceu 1,65% peso/peso de CoQ10."Creme de CoQ10, 3%"foi feito com 15% em peso do

concentrado a 22% em peso de CoQ10 que forneceu um conteúdo teórico de 3,3% em peso CoQ10. O fármaco em excesso de 10% foi adicionado para prolongar a vida útil na prateleira geral do produto e manter o teor do fármaco e cerca de 90% a cerca de 110% do teor do rótulo ou do fármaco esperado.

5

Tabela 13

Creme de CoQ10, 1,5%

Fase	Nome comercial	Nome INCI	Porcentagem	Fornecedor
A	RITAMOLLIENT TN	benzoatos de C12-15 alquila	5,000	RITA
A	RITA CA	álcool cetílico	2,000	RITA
A	RITA AS	álcool estearílico	1,500	RITA
A	RITAPRO 165	estearato de glicerila e estearato de PEG-100	4,500	RITA
B	RITA glicerina	glicerina	2,000	RITA
B	hidrolito 5	pentileno glicol	2,125	SYMRISE
B	TRANSCUTOL P	etoxidiglicol	5,000	GATTEFOSSE
B	fenoxietanol	fenoxietanol	0,463	RITA
B	água purificada	água deionizada	11,000	
B	dispersão de ACRITAMER 940, 2%	água, pentileno glicol, CARBOMER 940, fenoxietanol	50,000	
C	água purificada USP	água	4,212	
C	trietanolamina	trietanolamina	1,300	RITA
C	RITALAC NAL	lactato de sódio e água	2,000	RITA
C	RITALAC LA USP	ácido láctico	0,400	RITA
D	dióxido de titânio #3328	dióxido de titânio	1,000	MPSI
E	concentrado de CoQ10 de lipossoma, 22% p/p (do exemplo 1)	água, POLYSORBATE 80, ubiquinona, lecitina, pentileno glicol, fenoxietanol	7,500	
	Totais		100,000	

Tabela 14

Creme de CoQ10 3%

Fase	Ingrediente			% p/p
A	benzoato de C12-C15 alquila			4,000
A	álcool cetílico			2,000
A	álcool estearílico			1,500
A	estearato de glicerila e estearato de PEG 100			4,500

adicionados às bateladas de 1,5%, 3% e 5% (isto é, 1,5% mais 0,1 5%, 3% mais 0,3%, e 5% mais 0,5%).

Exemplo 4

5 Cremes possuindo CoQ10 produzido em Exemplo 3 (isto é, 1,5%, 3%, e 5%) acima foram aplicados à pele do suíno. O estudo de dose típica foi conduzido com dois suínos, cada, um macho e uma fêmea. Cada animal tinha 6 áreas de teste, três áreas de teste em cada lado. Para cada suíno, um lado (3 sítios) foi dosado uma vez por dia durante 7 dias, enquanto o lado de teste oposto (3 áreas de teste) para cada suíno foi dosado somente uma vez
10 no dia 1. os cremes do Exemplo 3, preparados com etoxidiglicol, foram usados nos animais machos. Os animais fêmeas receberam 3 formulas de teste que continham os mesmos ingredientes que as amostras produzidas em Exemplo 3 acima, exceto que elas continham 5% 1,3-butileno glicol em vez de 5% etoxidiglicol. Detalhes destas formulações feitas com 1,3-butileno
15 glicol, que possuíam CoQ10 a 1,5% em peso, CoQ10 a 3% em peso e CoQ10 a 5% em peso, são especificados abaixo em tabelas 16, 17, e 18 respectivamente.

Tabela 16

Creme de CoQ10 1,5% ativo nominal

20

Base butileno glicol

Fase	Ingrediente				% p/p
A	benzoato de C12-C15 alquila				5,000
A	álcool cetílico				2,000
A	álcool estearílico				1,500
A	estearato de glicerila e estearato de PEG 100				4,500
B	glicerina				2,000
B	pentileno glicol				2,125
B	butileno glicol				5,000
B	fenoxietanol				0,463
B	carbômero				50,000
B	água purificada				11,001
C	lactato de sódio				2,000
C	água purificada				4,211

C	trietanolamina				1,300
C	ácido láctico				0,400
D	dióxido de titânio				1,000
E	concentrado de CoQ10 22% (do exemplo 1)				7,500
				Total:	100,000

Tabela 17

Creme de CoQ10 3% ativo nominal

Base butileno glicol

Fase	Ingrediente				% p/p
A	benzoato de C12-C15 alquila				4,000
A	álcool cetílico				2,000
A	álcool estearílico				1,500
A	estearato de glicerila e estearato de PEG 100				4,500
B	glicerina				2,000
B	pentileno glicol				2,250
B	butileno glicol				5,000
B	fenoxietanol				0,476
B	carbômero				40,000
B	água purificada				16,000
C	lactato de sódio				2,000
C	água purificada				2,474
C	trietanolamina				1,300
C	ácido láctico				0,500
D	dióxido de titânio				1,000
E	concentrado de CoQ10 22% (do exemplo 1)				15,000
				Total:	100,000

Tabela 18

Creme de CoQ10 creme 5% ativo nominal

Base butileno glicol

Fase	Ingrediente				% p/p
A	benzoato de C12-C15 alquila				3,000
A	álcool cetílico				2,000
A	álcool estearílico				1,500
A	estearato de glicerila e estearato de PEG 100				4,500

B	glicerina				2,000
B	pentileno glicol				2,000
B	butileno glicol				5,000
B	fenoxietanol				0,450
B	carbômero				35,000
B	água purificada				14,000
C	lactato de sódio				2,000
C	água purificada				0,750
C	trietanolamina				1,300
C	ácido láctico				0,500
D	dióxido de titânio				1,000
E	concentrado de CoQ10 22% (do exemplo 1)				25,000
				Total:	100,000

Todos os animais receberam a mesma dose de cada formulação que foi de 200 mg, para uma área de aplicação de 121 cm² aplicada uma vez ou diariamente durante 7 dias.

Após a aplicação, amostras de pele foram obtidas e analisadas como a seguir. A área de teste da pele foi suavemente lavada com uma mistura de sabão suave e água (por exemplo, 1% Ivory Soap em água ou equivalente) para remover qualquer formulação de teste tópica residual. Se a área a ser excisada for maior do que a área dosada, a área dosada foi desmarcada com tinta indelével para delinear a área de pele que foi dosada.

5 Uma seção de pele de espessura total foi removida com bisturi com um tamanho se aproximando de 10 cm x 10 cm, na profundidade e incluindo a camada adiposa. Após a excisão, a seção da pele que tinha ficado plana foi enrolada em duas camadas de plástico (SARAN WRAP™ ou equivalente, e congelada a cerca de -70°C ou mais frio em um modo sincronizado.

10 Cada seção de pele foi identificada como apropriado (por exemplo identificação do animal, número do estudo, cata, etc.). As amostras foram mantidas a cerca de -70°C ou menos até serem examinadas.

Cada seção de pele foi colocada em um saco de plástico

estanque a água e descongelada em banhos de água de cerca de 30°C a cerca de 35°C. Uma vez descongelada, cada seção de pele foi suavemente enxaguada com água deionizada destilada para remover qualquer dose de superfície residual e sangue. Todo o tecido subcutâneo (por exemplo adipose) foi removido por bisturi até o nível da derme papular.

Cada seção de pele foi então marcada com fita (TRANSPORE™, de 3M) de cerca de 10 a cerca de 20 vezes até aproximadamente 10-25% do brilho da superfície ser observado. Este processo removeu o estrato córneo e uma e qualquer dose de superfície residual.

Em cada folha de teste completa, 6 áreas foram demarcadas com tinta. As áreas demarcadas tinham 1 cm² de área.

Cada seção de pele foi colocada em um saco de plástico estanque e imersa em um banho de água a -65° (± 3°) C para iniciar o processo de separação da epiderme a partir da derme. Os sítios de teste foram então excisados da folha de pele por perfuração e a epiderme removida da derme por fórceps. As seções de pele individuais foram pesadas e o peso registrado. As seções de pele individuais foram afinadas com um bisturi, colocadas em tubos pré-rotulados e guardadas para análise subsequente.

As amostras de pele foram extraídas em isopropanol (IPA) em um agitador durante cerca de 47 horas, então armazenadas a cerca de -20°C até serem ainda processadas. As amostras foram então centrifugadas de cerca de 13.500 rpm durante cerca de 10 minutos e o sobrenadante foi coletado em frascos de âmbar de 2 ml.

Quantificação de CoQ10 foi realizada por cromatografia de líquido de elevado desempenho (HPLC-UV). Brevemente, HPLC foi conduzido em um sistema Hewlett-Packard 1100 Série HPLC com um Agilent 1100 Série LC/MSD. Um sistema de solvente incluindo cerca de 65% Etanol e cerca de 35% Metanol foi ciclado através de uma coluna Aquasil

C18 (cerca de 3mm x cerca de 100mm, 5 μ) a uma taxa de fluxo de cerca de 1 mL/min. 10 microlitros de uma amostra foram injetados. As áreas de pico foram quantificadas a uma concentração usando uma curva de padrão externa preparada a partir do padrão simples. A curva teve o pico em IPA devido a aspectos de solubilidade de CoQ10 em água.

Os resultados para o teor de CoQ10 em pele de mini-suínos são resumidos em Figuras 1 e 2, e tabelas 19 e 20 abaixo. As 6 réplicas por seção de pele foram corrigidas para peso do tecido e tirada a média para obter uma média para cada sítio dosado.

10

Tabela 19

Peso do tecido Média: \pm Desvio padrão (n = 42)

Doador #	Epiderme (gramas)	Derme (g)
5061873 (macho)	0,037 \pm 0,012	0,682 \pm 0,129
5061521 (fêmea)	0,026 \pm 0,007	0,603 \pm 0,090

Tabela 20

Concentração medida: Média: \pm Desvio padrão
de CoQ10 em pele suína (n = 6/seção)

Doador #	Sexo	Lado	Dose (mg)	Epiderme (μ g/g)	Derme (μ g/gm)
5061873	macho	esquerdo	1,5	137,7 \pm 58,2	0,72 \pm 1,12
5061873	macho	esquerdo	3,0	188,7 \pm 40,3	< LLQ
5061873	macho	esquerdo	5,0	163,4 \pm 39,1	0,16 \pm 0,39
5061873	macho	direito	1,5	519,3 \pm 101,2	0,93 \pm 0,81
5061873	macho	direito	3,0	315,3 \pm 227,0	< LLQ
5061873	macho	direito	5,0	331,2 \pm 128,7	< LLQ
5061873	macho	centro	0	24,6 \pm 11,5	< LLQ
5061521	fêmea	esquerdo	1,5	135,6 \pm 39,2	< LLQ
5061521	fêmea	esquerdo	3,0	211,8 \pm 60,5	< LLQ
5061521	fêmea	esquerdo	5,0	211,9 \pm 67,8	< LLQ
5061521	fêmea	direito	1,5	118,4 \pm 32,6	< LLQ
5061521	fêmea	direito	3,0	84,7 \pm 24,6	< LLQ
5061521	fêmea	direito	5,0	118,1 \pm 26,6	< LLQ
5061521	fêmea	centro	0	25,7 \pm 21,8	< LLQ

15 <LLQ=abaixo do nível menor da faixa de validação de qualidade (isto é, não detectado)

Os dados indicaram que as quantidades mensuráveis de CoQ10 foram observadas em todas as amostras de epiderme e em amostras da

derme selecionadas.

Todos os sítios dosados para a epiderme foram verificados como contendo CoQ10 em níveis que foram significativamente maiores do que os sítios não dosados ($p < 0,001$).

5 Não se notam diferenças significantes entre os teores epidérmicos de CoQ10 através das três concentrações de dosagem em seções da pele de suínos tanto machos como fêmeas ($p > 0,02$)

Entre os suínos machos e fêmeas, para os sítios do lado direito do animal (1 dia de dosagem) o teor na epiderme para as doses aplicadas de 10 1,5% CoQ10 e 5% CoQ10 da pele do macho foi significativamente maior do que o visto na pele da fêmea ($p < 0,003$), mas não para a dose de 3% CoQ10 ($p = 0,0329$). Assim, como pode ser visto dos dados, a penetração do CoQ10 em uma base de dose única foi significativamente maior para a fórmula com etoxidiglicol versus a fórmula com butileno glicol ($p < 0,003$ para as doses de 15 1,5% e 5% e $p=0,0329$ para a dose de 3%).

Os níveis na epiderme para as seções de pele tanto dos machos como fêmeas, para todas as aplicações de três doses, durante o período de dosagem de 7 dias (lado esquerdo) foram estatisticamente idênticos.

20 O teor na derme foi somente observado nas seções da pele dos machos para as aplicações de dose de 1,5% CoQ10 e 5% CoQ10 período de dosagem de 7 dias (lado esquerdo) e a aplicação da dose de 1,5% CoQ10 para o período de dosagem de 1 dia (lado direito).

Um resumo dos dados é apresentado como a seguir em tabela 21:

25

Tabela 21

% Concentração		1,5	3	5
formulação μg fármaco/mg		15	30	50
Quantidade aplicada (mg):		200	200	200
Total de fármaco aplicado (μg)		3000	6000	10000
Área aplicada (cm^2)		121	121	121
μg Fármaco/ cm^2		24,79	49,59	82,64
	lado esquerdo do macho (x7d)			
Epiderme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		3,470	6,688	7,311
% Dose/ cm^2		14,0	13,5	8,8
Derme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		0,575	0	0,106
% Dose/ cm^2		2,3	0,0	0,1
	lado direito da fêmea (x1d)			
Epiderme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		18,309	8,215	10,986
% Dose/ cm^2		73,8	16,6	13,3
Derme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		0,582	0	0
% Dose/ cm^2		2,3	0,0	0,0

Caso se fosse extrapolar os dados da Tabela 21 para a área total da pele, a penetração do CoQ10 seria como especificado abaixo na tabela 22.

5

Tabela 22

	Se expandido para fora da área total:		
	1,5	3	5
Epiderme ($\mu\text{g}/121 \text{ cm}^2$)	419,87	809,248	884,631
% Dose	14,0	13,5	8,8
	Se expandido para fora da área total:		
	1,5	3	5
Epiderme ($\mu\text{g}/121 \text{ cm}^2$)	2215,389	994,015	1329,306
% Dose	73,8	16,6	13,3

Uma única aplicação da formulação de creme de CoQ10

liberou uma média de 12%, 17%, ou 70% da dose aplicada para as respectivas formulações de creme a 5%, 3%, e 1,5% CoQ10. Em geral, a penetração do CoQ10 em uma base de dose única foi significativamente maior para a fórmula de etoxidiglicol vs. a formula de butileno glicol ($p < 0,003$ para as doses de 1,5% e 5% e $p = 0,0329$ para a dose de 3%). Os dados indicaram que ocorreu um aumento no teor da epiderme com a concentração aplicada a 3% CoQ10, com a dose de 5% CoQ10 sendo essencialmente igual à dose de 3% CoQ10. Isto sugere que a pele se torna saturada com CoQ10 na dose de 3% CoQ10, ou que o veículo foi incapaz de liberar mais CoQ10 acima da concentração de 3% CoQ10. Pode ser notado que os níveis obtidos na pele após os seguintes 7 dias de aplicação tópica foram idênticos entre os 2 animais.

Para as formulações de etoxidiglicol, e para os dados de aplicação única, a penetração média de 73,8%, 16,6%, e 13,3% para os cremes respectivos contendo etoxidiglicol a 1,5%, 3% e 5% foi obtida.

Uma descoberta interessante e inesperada foi a quantidade desproporcional de CoQ10 encontrada na epiderme para o creme a 1,5%, a menor dose de CoQ10 testada. Sem desejar se limitar por teoria, esta penetração melhorada de CoQ10 pode funcionar como a relação de CoQ10 para etoxidiglicol nas formulações de creme, ou pode possivelmente estar relacionada com a relação de etoxidiglicol para CoQ10 e o lipossoma de fosfolípídeo. A relação relativamente maior de etoxidiglicol para CoQ10 usada no creme contendo uma menor concentração de CoQ10 pode ser responsável para as quantidades maiores de CoQ10 encontradas na epiderme.

O creme a 1,5% e creme a 3% também completamente com sucesso 9 semanas de teste acelerado (armazenamento a cerca de 35 °C e cerca de 50°C); passaram por 5 ciclos de congelamento - descongelamento, embalados tanto em um frasco de plástico como uma embalagem de tubo de metal; e passaram no teste de desafio microbiológico USP. Resultados foram

confirmados para o mesmo sistema com bateladas de desenvolvimento múltiplo e a concentrações de 1,5%, 3% e 5% em peso de CoQ10 na base de formulação de protótipo do creme.

Exemplo 5

- 5 Cremes foram produzidos como descrito em Exemplo 3 acima, exceto que propileno glicol foi usado em vez de pentileno glicol. Um concentrado foi primeiro produzido como descrito em Exemplo 1 acima, com os componentes listados abaixo na tabela 23:

Tabela 23

10 **Fórmula de batelada - Concentrado de CoQ10**

Fase	Nome matéria prima	Quantidade teórica % p/p kg	
A	Polissorbato 80 NF	25,000	5,000
A	Ubidecarenona USP	21,000	4,200
B	Propileno glicol USP	10,000	2,000
B	Fenoxietanol NF	0,500	0,100
C	Água purificada USP	35,500	7,100
C	Lecitina NF	8,000	1,600
Totais		100,000	20,000

O concentrado de CoQ10 resultante possuía CoQ10 em uma concentração de cerca de 21% em peso.

- 15 Uma dispersão de CARBOMER foi preparada como descrito em Exemplo 2 acima para uso na formação do creme com os componentes listados abaixo em tabela 24:

Tabela 24

Fórmula de batelada - Dispersão do carbômero

Fase	Nome matéria prima	Quantidade teórica % p/p kg	
A	Fenoxietanol NF	0,500	0,0900
A	Propileno glicol USP	5,000	0,9000
B	Água purificada USP	92,500	16,6500
C	Carbômero 940 NF	2,000	0,3600
Totais		100,000	18,000

- 20 Um creme tendo 1,5% em peso CoQ10 e outro creme tendo 3% em peso CoQ10 foram preparados como descrito acima em Exemplo 3, com os componentes listados abaixo em tabelas 25 e 26:

Tabela 25

Fórmula da batelada - Creme de CoQ10 1,5%

Fase	Nome matéria prima	Quantidade teórica	
		% p/p kg	
A	Benzoato NF C12-15 alquila	5,000	1,000
A	Álcool cetílico NF	2,000	0,400
A	Álcool estearílico NF	1,500	0,300
A	Estearato de glicerila/estearato de PEG-100	4,500	0,900
B	Glicerina USP	2,000	0,400
B	Propileno glicol USP	1,750	0,350
B	Éter monoetílico de dietileno glicol NF	5,000	1,000
B	Fenoxietanol NF	0,463	0,093
B	Dispersão carbômero, 2%	50,000	10,000
B	Água purificada USP	8,377	1,675
B	Água purificada USP (para enxágüe)	3,000	0,600
C	Trolamina NF	1,300	0,260
C	Ácido láctico USP	0,400	0,080
C	Solução de lactato de sódio USP, 60%	2,000	0,400
C	Água purificada USP	4,210	0,842
D	Dióxido de titânio USP	1,000	0,200
E	Concentrado de CoQ10, 21%	7,500	1,500
	Totais	100,00	20,00

Tabela 26

Fórmula de batelada - Creme de CoQ10 3%

Fase	Nome matéria prima	Quantidade teórica	
		% p/p kg	
A	Benzoato NF C12-15 alquila	4,000	0,800
A	Álcool cetílico NF	2,000	0,400
A	Álcool estearílico NF	1,500	0,300
A	Estearato de glicerila/estearato de PEG-100	4,500	0,900
B	Glicerina USP	2,000	0,400
B	Propileno glicol USP	1,500	0,300
B	Éter monoetílico de dietileno glicol	5,000	1,000
B	Fenoxietanol NF	0,475	0,095
B	Dispersão carbômero, 2%	40,000	8,000
B	Água purificada USP	13,725	2,745
B	Água purificada USP (para enxágüe)	3,000	0,600
C	Trolamina NF	1,300	0,260
C	Ácido láctico USP	0,500	0,100
C	Solução de lactato de sódio USP, 60%	2,000	0,400
C	Água purificada USP	2,500	0,500
D	Dióxido de titânio USP	1,000	0,200
E	Concentrado de CoQ10, 21%	15,000	3,000
	Totais	100,00	20,000

e outros, o suas alternativas, podem ser combinados de modo desejável com muitos outros sistemas ou aplicações. Também que várias alternativas não previstas ou não antecipadas, modificações, variações ou aperfeiçoamentos aqui podem ser subsequentemente feitos pelos versados na técnica que também se destinam a estar englobados pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de compreender:

um concentrado lipossômico compreendendo um fosfolípídeo selecionado dentre o grupo consistindo de lecitina, lisolecitina, 5 fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidil glicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG- fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, e combinações dos mesmos; pelo menos um agente bioativo lipofílico; e

10 pelo menos um solubilizador;

em combinação com pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável possuindo pelo menos um melhorador da permeação em uma quantidade de cerca de 0,5% em peso a cerca de 20% em peso da composição,

15 em que o fosfolípídeo está presente na composição em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 20% em peso da composição e o agente bioativo está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% a cerca de 20% em peso da composição.

20 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o fosfolípídeo ainda compreende um solvente selecionado dentre o grupo consistindo de água, água purificada, água deionizada, etanol, isopropanol, glicóis, diglicóis, poliglicóis, e combinações dos mesmos.

25 3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o fosfolípídeo está em combinação com um componente adicional selecionado dentre o grupo consistindo de absorvedores, agentes antiespumantes, acidificante, alcalinizadores, tampões, agentes antimicrobianos, antioxidantes, aglutinantes, agentes solubilizantes, solventes, modificadores da viscosidade, umectantes, agentes espessantes, e combinações dos mesmos.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente bioativo lipofílico é selecionado dentre o grupo consistindo de analgésicos, agentes antiinflamatórios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivirais, anticoagulantes, anti-depressivos, anti-diabéticos, anti-epilépticos, agentes antifungos, agentes antigota, agentes anti-hipertensivos, anti-maláricos, agentes anti-enxaqueca, agentes anti-muscarínicos, agentes anti-neoplásicos, agentes de melhora da disfunção erétil, imunossuppressores, agentes anti-protozoários, agentes anti-tiróide, agentes ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, neurolépticos, β -Bloqueadores, agentes inotrópicos cardíacos, corticoesteróides, diuréticos, agentes anti-parkinsonianos, agentes gastro-intestinais, antagonistas de receptor de histamina, ceratolíticos, agentes reguladores de lipídeos, agentes anti-anginais, inibidores de cox-2, inibidores de leucotrieno, macrolídeos, relaxantes musculares, agentes nutricionais, analgésicos opióides, inibidores de protease, hormônios sexuais, estimulantes, relaxantes musculares, agentes anti-osteoporose, agentes anti-obesidade, melhoradores da cognição, agentes anti-incontinência urinária, óleos nutricionais, agentes anti-hipertrofia da próstata benigna, ácidos graxos essenciais, ácidos graxos não essenciais, e combinações dos mesmos.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente bioativo lipofílico é selecionado dentre o grupo consistindo de acutretina, albendazol, albuterol, aminoglutemida, amiodarona, amlodipina, amfetamina, anfotericin B, atorvastatina, atovaquone, azitromicina, baclofeno, beclometasona, benezepril, benzonatato, betametasona, bicalutanida, budesonida, bupropion, busulfano, butenafina, calcifediol, calciprotieno, calcitriol, camptotecano, candesartano, capsaicina, carbamezepina, carotenos, celecoxib, cerivistatina, cettrizina, clorfeniramina, cholecalciferol, cilostazol, cimetidina, cinnarizina, ciprofloxacina, cisaprida, claritromicina, clemastina, clomifeno,

clomipramina, clopidrogel, codeína, coenzima Q10, ciclobenzaprina, ciclosporina, danazol, dantroleno, dexchlofeniramina, diclofenac, dicoumarol, digoxina, dihidroepiandrosterona, dihidroergotamina, dihidrotacisterol, diritromicina, donepezil, efavirenz, eposartano, ergocalciferol, ergotamina, fontes de ácido graxo essencial, etodolac, etoposida, famotidina, fenofibrato, fentanil, fexofenadina, finasterida, flucanazol, flurbiprofeno, fluvastatina, fosfenition, frovatriptano, furazolidona, gabapentina, gemfibrozil, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimeprida, ghseofulvina, halofantrina, ibuprofeno, irbesartano, irinotecano, isosorbida dinitrato isotreinoína, itraconazol, ivermectina, cetoconazol, cetorolac, lamotrigina, lanosprazol, leflunomida, lisinopril, loperamida, loratadina, lovastatina, L-tiroxina, luteína, licopeno, medroxiprogesterona, mefepristona, mefloquina, megesterol acetato, metadona, metoxsalen, metronidazol, miconazol, midazolam, miglitol, minoxidil, mitoxantrona, montelukast, nabumetona, nalbufina, naratriptano, nelfinavir, nifedipina, nilsolidipina, nilutanida, nitrofurantoina, nizatidina, omeprazol, oprevelkina, osteradiol, oxaprozina, paclitaxel, paricalcitol, paroxetina, pentazocina, pioglitazona, pizofetina, pravastatina, prednisolona, probucol, progesterona, pseudo-efedrina, piridostigmina, rabeprazol, raloxifeno, refocoxib, repaglinida, rifabutina, rifapentina, rimexolona, ritanovir, rizatriptano, rosigiltazona, saquinavir, sertralina, sibutramina, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, spironolactona, sumatriptano, tacrina, tacrolimus, tamoxifeno, tamsulosina, targretina, tazaroteno, telmisartano, teniposida, terbinafina, terzosina, tetrahydrocannabinol, tiagabina, ticlidopina, tirofibrano, tizanidina, topiramato, topotecano, toremifeno, tramadol, tretinoína, troglitazona, trovafloxacina, valsartano, venlafaxina, vertoporfina, vigabatrina, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, zafirlukast, zileuton, zolmitriptano, Zolpidem, zopiclone, e combinações dos mesmos.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada

pelo fato de que o veículo farmacêuticamente aceitável é selecionado dentre o grupo consistindo de solventes, tampões, antioxidantes, agentes antibacterianos, agentes antifungos, excipientes estabilizantes, agentes melhoradores da absorção, agentes de retardo da absorção, polímeros
 5 hidrofílicos, peptídeos, proteínas, monossacarídeos, dissacarídeos, carboidratos, agentes quelantes, álcoois de açúcar, tensoativos, e combinações dos mesmos.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um melhorador da permeação é selecionado
 10 dentre o grupo consistindo de etoxidiglicol, 1,3- butileno glicol, isopentil diol, 1,2-pentano diol, propileno glicol, 2-metil propan-2-ol, propan-2-ol, etil-2-hidroxiopropanoato, hexan-2,5-diol, di(2-hidroxipropil) éter pentan-2,4-diol, acetona, éter metílico de polioxietileno(2), ácido 2-hidroxiopropiônico, ácido 2-hidroxiocetânico, propan-1-ol, 1,4 dioxano, tetraidrofurano, butan-1,4-diol,
 15 propileno glicol dipelargonate, éter estearílico de polioxipropileno 15, álcool octílico, éster de polioxietileno de álcool oleílico, álcool oleílico, álcool laurílico, adipato de dioctila, adipato de dicapila, adipato de diisopropila, sebaçato de diisopropila, sebaçato de dibutila, sebaçato de dietila, sebaçato de dimetila, sebaçato de dioctila, suberato de dibutila, azelato de dioctila,
 20 sebaçato de dibenzila, ftalato de dibutila, azelato de dibutil, miristato de etila, azelato de dimetila, miristato de butila, dibutil succinato, ftalato de didecila, oleato de decila, caproato de etila, salicilato de etila, isopropila palmitato, laurato de etila, pelargonato de 2-etil-hexila, isostearato de isopropila, laurato de butila, benzoato de benzila, benzoato de butila, laurato de hexila, caprato de etila, caprilato de etila, estearato de butila, salicilato de benzila, ácido 2-hidroxiocetânico, dimetil sulfóxido, metil sufonil metano, n,n- dimetil acetamida, n,n-dimetil formamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, 5-metil-2-pirrolidona, 1,5-dimetil-2-pirrolidona, 1-etil -2-pirrolidona, óxidos de fosfina, ésteres de açúcar, álcool tetrahidrofurfural, uréia, dietil-m-toluamida,

1- dodecilazacicloheptano-2-ona, e combinações dos mesmos.

8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o melhorador da permeação está presente em uma quantidade de cerca de 3% em peso a cerca de 15% em peso da composição e o agente bioativo está presente em uma quantidade de cerca de 0,75% em peso a cerca de 10% em peso da composição.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o solubilizador é selecionado dentre o grupo consistindo de dextranos de polioxialquileno, ésteres de ácido graxo de sacarose, éteres de álcool graxo de oligoglucoosídeos, ésteres de ácido graxo de glicerol, ésteres de ácido graxo de polioxietilenos, ésteres de ácido graxo polietoxilados de sorbitano, ésteres de ácido graxo de poli(óxido de etileno), éteres de álcool graxo de poli(óxido de etileno), éteres de alquilfenol de poli(óxido de etileno), copolímeros em bloco polioxietileno-polioxipropileno, óleos etoxilados, e combinações dos mesmos.

10. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o fosfolípídeo compreende lecitina, o pelo menos um agente bioativo lipofílico compreende coenzima Q10, e o melhorador da permeação compreende propileno glicol em combinação com etoxidiglicol.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender a composição como definida na reivindicação 1, em que o veículo farmacêuticamente aceitável inclui uma fase de óleo, uma fase de água opcional, e uma fase de neutralização opcional.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a composição é selecionada dentre o grupo consistindo de loções e cremes.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a fase de óleo compreende emolientes,

álcoois graxos, emulsificantes, e combinações dos mesmos.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o emoliente é selecionado dentre o grupo consistindo de Benzoatos de C12-15 alquila, triglicerídeos cáprico-caprílico, 5 óleos derivados de vegetais, capratos, linoleatos, dilinoleatos, isostearatos, fumaratos, sebaçatos, lactatos, citratos, estearatos, palmitatos, triglicerídeos de cadeia média sintéticos, óleos de silicone, polímeros e combinações dos mesmos; o álcool graxo é selecionado dentre o grupo consistindo de álcool cetílico, álcool estearílico, álcool cetearílico, álcool laurílico e combinações 10 dos mesmos; e o emulsificador é selecionado dentre o grupo consistindo de estearato de glicerila, estearato de polietileno glicol 100, ácidos graxos neutralizados, ácidos graxos parcialmente neutralizados, estearato de polietileno glicol 150, polietileno glicol 8 laurato, oleato de polietileno glicol, estearato de polietileno glicol 8, estearato de polietileno glicol 20, estearato de 15 polietileno glicol 40, diestearato de polietileno glicol 150, diestearato de polietileno glicol 8, e combinações dos mesmos.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a fase de água opcional compreende o melhorador da permeação opcionalmente em combinação com um 20 modificador de viscosidade selecionado dentre o grupo consistindo de polímeros de ácido acrílico reticulado, pululana, manano, escleroglucanos, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, goma guar, goma guar de hidroxipropila, goma xantana, goma acácia, goma arábica, tragacanto, galactano, goma de alfarroba, goma caraia, goma de feijão alfarroba, 25 carragenano, pectina, amilopectina, agar, semente de marmelo, amido de arroz, amido de milho, amido de batata, amido de trigo, extrato de algas, dextrano, succinoglucano, amido de carboximetila, amido metilhidroxipropila, alginato de sódio, ésteres de propileno glicol de ácido algínico, poliacrilato de sódio, polietilacrilato, poliacrilamida,

polietilenoimina, bentonita, silicato de alumínio magnésio, laponita, hecтонita, e ácido silícico anidro.

5 16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a fase de água opcional compreende água, glicerina, propileno glicol, etoxidiglicol, fenóxi etanol, e polímeros de ácido acrílico reticulado.

10 17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que uma fase de neutralização opcional compreende componentes selecionados dentre o grupo consistindo de água, aminas, lactato de sódio, ácido láctico, e combinações dos mesmos.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de ainda compreender um pigmento.

15 19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que a fase de óleo compreende benzoatos de C12-15 alquila, álcool cetílico, álcool estearílico, estearato de glicerila e estearato de polietileno glicol; a fase de água compreende glicerina, propileno glicol, etoxidiglicol, fenoxi etanol, água purificada, e uma dispersão de polímero de ácido acrílico reticulado compreendendo fenoxi etanol, propileno glicol, água, e um polímero de ácido acrílico reticulado; uma fase de
20 neutralização compreendendo água purificada, trietanolamina, lactato de sódio, e ácido láctico; e o pigmento compreende dióxido de titânio.

20. Método para o tratamento de câncer caracterizado pelo fato de compreender aplicar a composição como definida na reivindicação 1 a um paciente.

25 21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado dentre o grupo consistindo de leucemias, linfomas, melanomas, carcinomas e sarcomas.

22. Composição, caracterizada pelo fato de compreender:
uma fase de óleo compreendendo benzoatos de C12-15 alquila,

álcool cetílico, álcool estearílico, estearato de glicerila, e estearato de polietileno glicol 100, em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 20% em peso da composição;

5 uma fase de água compreendendo glicerina, propileno glicol, etoxidiglicol, fenoxi etanol, água, e uma dispersão de polímero de ácido acrílico reticulada compreendendo fenoxi etanol, propileno glicol, água, e um polímero de ácido acrílico reticulado, em uma quantidade de cerca de 60 a cerca de 80% em peso da composição;

10 uma fase de neutralização compreendendo água, trietanolamina, lactato de sódio, e ácido láctico, em uma quantidade de cerca de 0,1 % a cerca de 15% em peso da composição;

um pigmento compreendendo dióxido de titânio em uma quantidade de cerca de 0,2% a cerca de 2% em peso da composição; e

15 um concentrado lipossômico compreendendo um éster de ácido graxo polietoxilado de sorbitano, coenzima Q10, uma fosfatidilcolina lecitina, fenoxi etanol, propileno glicol, e água, em uma quantidade de cerca de 0,1 % a cerca de 30% em peso da composição,

20 em que o propileno glicol e etoxidiglicol estão presentes em uma quantidade combinada de 3% em peso a cerca de 15% em peso da composição e a coenzima Q10 está presente em uma quantidade de cerca de 0,75% em peso a cerca de 10% em peso da composição.

Figura 1: Média: + Desvio padrão de concentração epidérmica de CoQ10 vs dose (suíno macho): (n = 6/seção de pele)

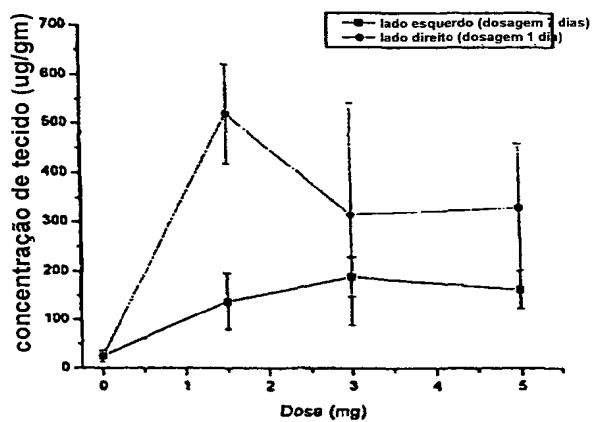
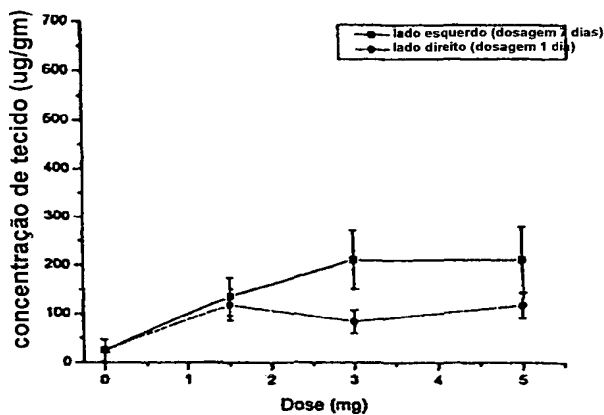


Figura 2: Média: + Desvio padrão de concentração epidérmica de CoQ10 vs dose (suíno fêmea): (n = 6/seção de pele)



RESUMO

“COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER”

5 A presente invenção provê composições apropriadas para liberar agentes biotativos lipofílicos. As composições são utilizadas para tratar numerosas doenças e condições que iriam se beneficiar da aplicação de um agente bioativo lipofílico.