



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

(11) PI 0312002-3 B1

(22) Data do Depósito: 18/07/2003

(45) Data de Concessão: 28/11/2017



(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA SOLUBILIZAÇÃO DE PACLITAXEL E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DA MESMA

(51) Int.Cl.: A61K 31/337; A61P 35/00

(30) Prioridade Unionista: 20/07/2002 KR 10-2002-0042791

(73) Titular(es): DAEHWA PHARM. CO., LTD.

(72) Inventor(es): HESSON CHUNG; SEO-YOUNG JEONG; ICK-CHAN KWON; YEONG-TAEK PARK; IN-HYUN LEE; SOON-HONG YUK; YOUNG-WOOK CHOI; JAE-HYUNG PARK; JIN-WOOK CHUNG

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÃO PARA SOLUBILIZAÇÃO DE PACLITAXEL E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DA MESMA"**.

Campo Técnico

5 A presente invenção refere-se a uma composição de paclitaxel e aos métodos de preparação da mesma para solubilizar o paclitaxel.

Técnica Antecedente

Paclitaxel, um agente anticancerígeno, apresenta excelente citotoxicidade para vários tipos de cânceres tais como câncer de ovário, câncer
10 de mama, câncer de esôfago, melanoma e leucemia. A formulação de paclitaxel atualmente usada em remédios clínicos vem sendo comercializada na forma de um pré-concentrado de emulsão (sistema auto-emulsificante), porque sua solubilidade em água é muito baixa mesmo comparada a um medicamento anticancerígeno da Bristol-Myers Squibb Company. Taxol® é um
15 agente injetável comercialmente disponível, na forma de solução, em que o paclitaxel está misturado com um agente solubilizante, isto é, Cremophor EL (polioxietileno 35 óleo de rícino, óleo de rícino polioxetilado e óleo de rícino polioxietoxilado) em álcool desidratado (patente US 5438072). Sabe-se, no entanto, que este agente apresenta limitações em termos de campo de ação
20 e dosagem, porque o agente solubilizante em Taxol® causa efeitos colaterais tóxicos. Portanto, foram realizados muitos estudos para desenvolver novas formulações de paclitaxel com alta estabilidade e poucos efeitos colaterais. Existem muitas patentes descrevendo emulsão de lipídios, micelas poliméricas e lipossoma. Em formulação em emulsão, foram patenteadas
25 não apenas emulsão usando óleos convencionais e emulsificantes, mas também nanopartículas lipídicas sólidas, concentrado de emulsão e outros. Também foram desenvolvidas outras técnicas de solubilização utilizando lipossoma, nanopartículas poliméricas e micelas poliméricas. Estas formulações que solubilizam o paclitaxel beneficiam-se do avanço tecnológico acumulado já desenvolvido para outras drogas insolúveis.
30

Também, embora o paclitaxel seja atualmente usado para tratar câncer de ovário e câncer de mama metastáticos, espera-se que ele seja

prescrito para vários cânceres, especialmente os tumores sólidos metastáticos (por exemplo, câncer de pulmão e hepatoma) em um futuro próximo. Portanto, o mercado é promissor para o paclitaxel.

Do ponto de vista farmacêutico, Taxol®, a formulação de paclitaxel descrita com maior frequência, apresenta o problema de formar precipitação quando diluído dentro da bolsa de infusão devido a baixa solubilidade. Um filtro alinhado é usado para impedir que a precipitação penetre na corrente sangüínea do paciente. A dose exata de paclitaxel, no entanto, é desconhecida e varia com o tempo. Sabe-se também que o plastificante vazava da bolsa de infusão feita de PVC causando um sério problema para a saúde. Do ponto de vista farmacológico, Cremophor EL, o excipiente pode causar efeitos colaterais graves tais como hipersensibilidade, vasodilatação, dispnéia, enervação e pressão sangüínea alta. Dos pontos de vista farmacêutico e farmacológico, a estabilidade e a segurança da droga devem ser melhoradas através do desenvolvimento de outras vias de além disso e outras formulações.

A via de administração considerada a mais promissora e conveniente é a via oral. Há um grande obstáculo a ser superado, no entanto, uma vez que o paclitaxel não é absorvido no corpo devido ao mecanismo de efluxo pela p-glicoproteína que existe na célula epitelial do trato gastrointestinal. Atualmente já se conhecem muitos inibidores da p-glicoproteína, os quais incluem cinconina, bloqueadores do canal de cálcio tais como verapamil e dihidropiridinas (por exemplo, nifedipina, nicardipina e nitrendipina), antagonistas de calmodulina tal como trifluorperazina, anti-hipertensivos tais como reserpina, alcalóides de Vinca tais como vincristina e vimblastina, esteróides tal como progesterona, antiarrítmicos tais como amiodarona e quinidina, anti-helmínticos tais como quinacrina e quinina, e imunossupressores tais como ciclosporina A, estauosporina e tacrolimus.

Além da biodisponibilidade aumentada do paclitaxel, os inibidores da p-glicoproteína podem ajudar a superar a resistência a diversas drogas inibindo a p-glicoproteína existente nas células cancerosas. Por outro lado, sabe-se que o paclitaxel é metabolizado pela enzima microsomal he-

pática. O paclitaxel é convertido em 6- α -hidroxipaclitaxel e 3'-p-hidroxipaclitaxel pela CYP2C8 e CYP3A4, respectivamente.

Ciclosporina A inibe a formação de 6- α -hidroxipaclitaxel. Doxorubicina, etoposídeo (VP-16) e cisplatina inibem a formação de 3'-p-hidroxipaclitaxel. E verapamil e tamoxifeno inibem o metabolismo de paclitaxel em 6- α -hidroxipaclitaxel e 3'-p-hidroxipaclitaxel. Portanto, a co-administração de paclitaxel com inibidores de metabolismo mencionados acima também poderia aumentar a biodisponibilidade do paclitaxel.

Já foram desenvolvidas muitas formulações para solubilizar o paclitaxel. Uma das formulações mais amplamente usadas e de maior sucesso é Taxol®. Emulsão de lipídios (US 6391832 Medical emulsion for lubrication and delivery of drugs; US 6348491 Oil-in-water emulsion for encapsulating paclitaxel) ou pré-concentrado que forma um sistema coloidal transparente em água (US 6267985 Clear oil-containing pharmaceutical compositions; US 6294192 Triglyceride-free compositions and methods for improved delivery of hydrophobic therapeutic agents) também são conhecidos. No caso de pré-concentrado, uma composição oleosa límpida forma uma dispersão de partículas muito pequenas cuja absorvência a 400 nm é menor que 0,3.

A formulação acima é distintamente diferente da composição para solubilização de paclitaxel na presente invenção. A composição da presente invenção é grosseiramente dispersada em água, e a absorvência a 400 nm é maior que 0,38 em todos casos e varia entre 1 e 4 na maioria dos casos. Em outras palavras, nas invenções existentes foram feitos esforços para preparar partículas de tamanho nanométrico ou seu pré-concentrado para solubilizar paclitaxel ao passo que a presente invenção apresenta a composição que não dispersa bem e, se dispersa, dispersa para formar partículas de alguns microns de tamanho. As vantagens da composição da presente invenção incluem o fato de o paclitaxel não precipitar na dispersão sendo ao tempo um forte mucoadesivo no intestino.

Um dos principais obstáculos na comercialização de formulações orais de paclitaxel é o problema de formar precipitação do paclitaxel

quando diluído em líquido corporal. Mesmo que a formulação seja estável antes da diluição, com o tempo forma-se uma precipitação na dispersão. A precipitação de paclitaxel não pode ser absorvida de forma alguma no corpo no intestino. Uma vez resolvido o problema de formação de precipitação, no

5 entanto, apresenta-se um outro obstáculo, o sistema de efluxo da p-glicoproteína no trato gastrointestinal, diminuindo a biodisponibilidade do paclitaxel.

Na presente invenção, um lipídio mucoadesivo, monooleína, foi usado como componente principal para distribuição oral do paclitaxel. Embo-

10 ra o paclitaxel seja solubilizado em monooleína, ele forma precipitação na fase cúbica do sistema monooleína/água. Portanto, prepara-se uma composição oleosa que não forma precipitação de paclitaxel com o decorrer do tempo mesmo depois de a composição ser misturada com água. A fase cúbica do sistema monooleína/água é composta de cerca de 60% (v/v) de á-

15 gua. Por outro lado, quando mais de 10% de óleo são adicionados à monooleína, a mistura não forma a fase cúbica e sim uma composição amorfa que contém cerca de 5~10% de água. Deve-se observar que esta composição não forma precipitação de paclitaxel. Também, esta composição é muito mucoadesiva à parede intestinal.

20 Até o presente não foi desenvolvida uma formulação oral de paclitaxel que não requeira um inibidor de p-glicoproteína. Além disso, a biodisponibilidade das formulações orais de paclitaxel era muito baixa mesmo quando co-administrada com um inibidor de p-glicoproteína por via oral.

Para superar o problema de formação de precipitação de paclitaxel em contato com água e o problema de pouco biodisponibilidade oral como mencionado acima, a presente invenção oferece composições adesivas para a solubilização de paclitaxel que têm grande biodisponibilidade quando administradas isoladas ou com um inibidor de p-glicoproteína e o método de preparação das mesmas.

30 Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção oferece composições para a solubilização de paclitaxel que sejam estáveis por um período de tempo prolongado, mu-

coadesivo e altamente disponível e o método de preparação das mesmas.

Mais especificamente, a presente invenção oferece composições para a solubilização de paclitaxel incluindo pelo menos um monoglicérideo, pelo menos um óleo e paclitaxel e o método de preparação das mesmas.

Também, a presente invenção oferece composições para a solubilização de paclitaxel incluindo pelo menos um monoglicérideo, pelo menos um óleo, pelo menos um emulsificante e paclitaxel e o método de preparação das mesmas.

A presente invenção será descrita mais detalhadamente a seguir.

A presente invenção oferece composições para a solubilização de paclitaxel.

Especificamente, a composição acima é composta de 4~90% em peso de pelo menos um selecionado dos monoglicérideos, 0,01~90% em peso de pelo menos um óleo e 0,01~20% em peso de paclitaxel (em relação ao peso total da composição).

A composição acima pode ser preparada por misturação de pelo menos um monoglicérideo, pelo menos um óleo e paclitaxel à temperatura ambiente ou à temperatura elevada.

Os monoglicérideos acima são selecionados do grupo que consiste em um ou mais monoglicérideos saturados ou insaturados tendo 10~22 átomos de carbono na cadeia hidrocarboneto. O monoglicérideo é selecionado de preferência do grupo que consiste em monooleína, monopalmitoleína, monomiristoleína, monoelaidina e monoerucina, e do grupo que consiste na mistura de monoglicérideos semi-sintetizados de triglicérideos de óleo vegetal ou animal, e mais preferivelmente monooleína.

O óleo acima é selecionado de preferência do grupo que consiste em triglicérideos, óleo iodado e óleo vegetal ou animal que pode solubilizar o paclitaxel.

Os triglicérideos acima são selecionados do grupo que consiste em um ou triglicérideos saturados ou insaturados tendo 2~20 átomos de

carbono na cadeia hidrocarboneto. Por exemplo, pode-se usar triacetina, tibutirina, tricaproína, tricaprilina, tricaprina ou trioleína.

Os óleos iodados acima incluem óleo de semente de papoula iodado tais como Lipiodol, Ethiodol e óleo de soja iodado.

- 5 Os óleos vegetais acima incluem óleo de soja, óleo de semente de algodão, óleo de oliva, óleo de semente de papoula, óleo de semente de linhaça e óleo de gergelim.

Os óleos animais acima incluem esqualano ou esqualeno.

- Também, a composição acima pode incluir adicionalmente até
 10 5% em peso de outros aditivos. Por exemplo, a composição pode compreender ainda álcool, poliol ou Cremophor para aumentar a solubilidade do paclitaxel, tocoferol ou acetato de tocoferol para impedir a oxidação, ácido graxo, éster de ácido graxo ou álcool de ácido graxo para aumentar a absorção da droga, e outras drogas insolúveis para obter um efeito sinérgico.
 15 co.

As drogas insolúveis acima incluem outras drogas anticancerígenas, inibidores de p-glicoproteína ou bloqueadores do metabolismo hepático.

- As outras drogas anticancerígenas acima incluem doxorrubicina,
 20 cisplatina, carboplatina, carmustina (BCNU), dacarbazina, etoposídeo, 5-fluoruracil ou derivados de paclitaxel. Os derivados de paclitaxel acima incluem docetaxel, bromotaxel e taxotere.

- Os inibidores de p-glicoproteína acima incluem cinconina, bloqueadores do canal de cálcio, antagonistas de calmodulina, alcalóides de
 25 Vinca, antiarrítmicos, esteróides, drogas anti-hipertensivas, anti-helmínticos ou imunossupressores. Os bloqueadores do canal de cálcio acima incluem dihidropiridinas tais como verapamil, nifedipina, nicardipina ou nitrendipina. Os antagonistas de calmodulina acima incluem trifluorperazina. As drogas anti-hipertensivas acima incluem reserpina. Os alcalóides de Vinca acima
 30 incluem vincristina ou vimblastina. Os esteróides acima incluem progesterona. Os antiarrítmicos acima incluem amiodarona e quinidina. Os anti-helmínticos acima incluem quinacrina e quinina. Os imunossupressores aci-

ma incluem ciclosporinas, estaurosporina e tacrolimus.

Os bloqueadores do metabolismo hepático acima incluem drogas anticancerígenas tais como ciclosporina A, doxorrubicina, etoposídeo (VP-16), cisplatina, verapamil e tamoxifeno.

5 As composições para solubilização de paclitaxel de acordo com a presente invenção podem ser administradas por várias vias que incluem administração oral, administração bucal, administração mucosal, administração nasal, administração intraperitoneal, injeção subcutânea, injeção intramuscular, administração transdérmica, administração intratumoral e mais
10 preferivelmente administração oral.

O método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel acima compreende as etapas de:

1) preparar o líquido viscoso solubilizando 4~90% em peso de pelo menos um composto de monoglicerídeo em 0,01~90% em peso de pelo
15 menos um óleo com aquecimento até menos 50°C (etapa 1); e

2) preparar uma mistura homogênea solubilizando completamente 0,01~20% em peso de paclitaxel na referida mistura da etapa (1) (etapa 2).

A mistura pode ser aquecida até 50°C e sonicada em um soni-
20 cador tipo banho na etapa (2) para acelerar o processo de solubilização.

Também, o método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel acima compreende as etapas de:

1) misturar 4~90% em peso de pelo menos um composto de monoglicerídeo, 0,01~90% em peso de pelo menos um óleo e 0,01~20% em
25 peso de paclitaxel (etapa 1); e

2) preparar uma mistura homogênea solubilizando completamente a referida mistura da etapa (1) (etapa 2).

A mistura acima pode ser aquecida até 50°C e sonicada em um sonificador tipo banho ou agitada na etapa (2) para acelerar o processo de
30 solubilização.

Os métodos de preparação descritos acima são apenas dois dos muitos métodos possíveis, e outros métodos de preparação também podem

ser usados para obter a composição para solubilização de paclitaxel acima.

Também, a presente invenção oferece as composições para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes.

Mais particularmente, a composição acima é composta de
5 4~90% em peso de pelo menos um selecionado dos monoglicerídeos, 0,01~90% em peso de pelo menos um óleo, 0,01~90% em peso de pelo menos um emulsificante e 0,01~20% em peso de paclitaxel (em relação ao peso total da composição).

A composição acima pode ser preparada adicionando-se pelo
10 menos um monoglicerídeo, pelo menos um óleo, pelo menos um emulsificante e paclitaxel à temperatura ambiente ou à temperatura elevada.

Os monoglicerídeos acima são selecionados do grupo que consiste em um ou mais monoglicerídeos saturados ou insaturados tendo 10~22 átomos de carbono na cadeia hidrocarboneto. O monoglicerídeo é
15 selecionado de preferência do grupo que consiste em monooleína, monopalmitoleína, monomiristoleína, monoelaidina e monoerucina, ou do grupo que consiste na mistura de monoglicerídeos semi-sintetizados de triglicerídeos de óleos vegetais ou animais ou uma mistura dos mesmos, e mais preferivelmente monooleína.

20 O óleo acima é selecionado de preferência do grupo que consiste em triglicerídeos, óleo iodado e óleo vegetal ou animal que pode solubilizar o paclitaxel.

Os triglicerídeos acima são selecionados do grupo que consiste em um ou triglicerídeos saturados ou insaturados tendo 2~20 átomos de
25 carbono na cadeia hidrocarboneto. Por exemplo, pode-se usar triacetina, tibutirina, tricaproína, tricaprilina, tricaprina ou trioleína.

Os óleos iodados acima incluem óleo de semente de papoula iodado tal como Lipiodol, Ethiodol e óleo de soja iodado.

Os óleos vegetais acima incluem óleo de soja, óleo de semente
30 de algodão, óleo de oliva, óleo de semente de papoula, óleo de semente de linhaça ou óleo de gergelim.

Os óleos animais acima incluem esqualano ou esqualeno.

O emulsificante acima é de preferência selecionado do grupo que consiste em um fosfolípido, um tensoativo não-iônico, um tensoativo aniônico, um tensoativo catiônico e ácido biliar.

O fosfolípido é de preferência selecionado do grupo que consiste em um fosfatidilcolina (PC) e seus derivados, uma fosfatidiletanolamina (PE) e seus derivados, uma fosfatidilserina (PS) e seus derivados, e um lipídio polimérico onde um polímero hidrófilo é conjugado ao grupo lipídio principal.

O tensoativo não-iônico é selecionado do grupo que consiste em um poloxâmero (também conhecido como Pluronic: copolímero de polioxietileno-polioxipropileno); um éster de sorbitano (Span), um polioxietileno sorbitano (Tween) e um éter de polioxietileno (Brij).

O tensoativo aniônico é selecionado do grupo que consiste em fosfatidilserina (PS) e seus derivados, ácido fosfatídico (PA) e seus derivados e dodecil sulfato de sódio (SDS).

O tensoativo catiônico é selecionado do grupo que consiste em 1,2-dioleil-3-trimetilamônio propano (DOTAP), brometo de dimetildioctadecilamônio (DDAB), cloreto de N-[1-(1,2-dioleilóxi)propil]-N,N,N-trimetilamônio (DOTMA), 1,2-dioleil-3-etilfosfocolina (DOEPC) e 3 β -[N-[(N',N'-dimetilamino)etano]carbamoil]colesterol (DC-Chol).

O ácido biliar é selecionado do grupo que consiste em ácido cólico, seus sais e derivados; ácido desoxicólico, seus sais e derivados; ácido quenocólico, seus sais e derivados; e ácido litocólico, seus sais e derivados.

Outros aditivos podem ser acrescentados aos acima de modo a completar até 5% em peso. Por exemplo, a composição pode compreender ainda álcool, poliol ou Cremophor para aumentar a solubilidade do paclitaxel, tocoferol ou acetato de tocoferol para impedir a oxidação, e ácido graxo, éster de ácido graxo ou álcool de ácido graxo para aumentar a absorção da droga. Dependendo do sintoma, outras drogas insolúveis também podem ser adicionadas à composição incluindo emulsificante de acordo com a presente invenção.

As drogas insolúveis acima incluem outras drogas anticancerí-

genas, inibidores de p-glicoproteína ou bloqueadores do metabolismo hepático.

As outras anticancerígenas acima incluem doxorrubicina, cisplatina, carboplatina, carmustina (BCNU), dacarbazina, etoposídeo, 5-fluoruracil ou derivados de paclitaxel. Os derivados de paclitaxel acima incluem doce-
 5 taxel, bromotaxel e taxotere.

Os inibidores de p-glicoproteína acima incluem cinconina, bloqueadores do canal de cálcio, antagonistas de calmodulina, alcalóides de Vinca, antiarrítmicos, esteróides, drogas anti-hipertensivas, anti-helmínticos ou imunossupressores. Os bloqueadores do canal de cálcio acima incluem
 10 dihidropiridinas tais como verapamil, nifedipina, nicardipina ou nitrendipina. Os antagonistas de calmodulina acima incluem trifluorperazina. As drogas anti-hipertensivas acima incluem reserpina. Os alcalóides de Vinca acima incluem vincristina ou vimblastina. Os esteróides acima incluem progesterona. Os antiarrítmicos acima incluem amiodarona e quinidina. Os anti-
 15 helmínticos acima incluem quinacrina e quinina. Os imunossupressores acima incluem ciclosporinas, estaurosporina e tacrolimus.

Os bloqueadores do metabolismo hepático acima incluem drogas anticancerígenas tais como ciclosporina A, doxorrubicina, etoposídeo (VP-16), cisplatina, verapamil e tamoxifeno.
 20

As composições para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a presente invenção podem ser administradas por várias vias que incluem administração oral, administração bucal, administração mucosal, administração nasal, administração intraperitoneal, injeção
 25 subcutânea, injeção intramuscular, administração transdérmica, administração intratumoral e mais preferivelmente administração oral.

O método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes acima compreende as etapas de:

1) preparar o líquido viscoso misturando 4~90% em peso de pelo menos um composto de monoglicerídeo, 0,01~90% em peso de pelo menos um óleo e 0,01~90% em peso de pelo menos um emulsificante com aquecimento até menos 50°C (etapa 1); e
 30

2) preparar uma mistura homogênea solubilizando completamente 0,01~20% em peso de paclitaxel na referida mistura da etapa (1) (etapa 2).

Um dos exemplos de preparação da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes é o seguinte. Paclitaxel é adicionado ao líquido viscoso homogêneo obtido pela mistura de monoglicérido, óleo e emulsificante com aquecimento até 50°C. A mistura foi agitada ou sonicada por 3-5 minutos a 50°C ou menos para obter uma composição homogênea.

O método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes acima também pode compreender as etapas de:

1) preparar a solução de paclitaxel solubilizando 0,01~20% em peso de paclitaxel em 0,01~90% em peso de pelo menos um óleo com sonicção em um sonificador tipo banho (etapa 1); e

2) preparar uma mistura homogênea misturando a solução de paclitaxel da etapa (1) e 0,01~90% em peso de pelo menos um emulsificante e 4~90% em peso de monoglicérido (etapa 2).

Os métodos de preparação descritos acima são apenas dois dos muitos métodos possíveis, e outros métodos de preparação também podem ser usados para obter a composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante acima.

As formulações da presente invenção na forma de um líquido viscoso, gel ou semi-sólido são estáveis por um período de tempo longo uma vez que a propriedade física da composição não se altera e os componentes inclusive paclitaxel não degradam com o tempo. Também as composições para solubilização de paclitaxel da presente invenção constituem um sistema de solubilização eficaz já que elas podem ser facilmente dispersadas em água ou em soluções aquosas para se transformarem em partículas com mais de 400 nm de diâmetro, e a dispersão não forma agregados com o tempo. Também a absorvência da dispersão varia de 1 a 4 em um comprimento de onda de 400 nm indicando que o tamanho de partícula médio é

relativamente grande.

Em outras palavras, a composição da presente invenção não forma uma dispersão fina com partículas de tamanho nanométrico e sim uma dispersão grossa com as partículas de várias centenas de nanômetros a vários micrômetros de tamanho. A dispersão da composição da presente invenção não forma agregado de paclitaxel com o tempo. Quando administrada ao corpo, a composição é altamente mucoadesiva e se adere a uma área extensa da parede intestinal. O paclitaxel na composição é absorvido através da membrana mucosa no intestino uma vez que a monooleína mucoadesiva pode ser absorvida sem outro processo de metabolização.

Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 é um gráfico mostrando a concentração total de paclitaxel e seus metabólitos no sangue depois de administração oral da formulação líquida solubilizando paclitaxel dos exemplos 1 e 2 da presente invenção. A análise quantitativa da concentração total de paclitaxel e seus metabólitos foi feita por ELISA. Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company foi administrado por via intravenosa como grupo de controle.

- -; um grupo administrado por via oral com formulação líquida para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: paclitaxel = 66:33:1, composição do exemplo 1), e
- o -; um grupo administrado por via oral com formulação líquida para solubilização de paclitaxel da presente invenção (2 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: paclitaxel = 65:33:2, composição do exemplo 2)
- ▲ -; um grupo administrado por via intravenosa com Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company (10 µg de paclitaxel).

A figura 2 é um gráfico mostrando a concentração total de paclitaxel e seus metabólitos no sangue depois de administração oral da formulação líquida contendo emulsificante com diferentes proporções de paclitaxel. A análise quantitativa da concentração total de paclitaxel e seus metabólitos foi feita por ELISA. Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company foi ad-

ministrado por via oral como grupo de controle.

- -; um grupo administrado por via oral com formulação líquida contendo emulsificante para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: Tween 80: paclitaxel = 55:28:16:1, composição do exemplo 3), e
- o -; um grupo administrado por via oral com formulação líquida contendo emulsificante para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: Tween 80: paclitaxel = 54:27:16:2, composição do exemplo 9)
- ▲ -; um grupo administrado por via oral com formulação líquida contendo emulsificante para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: Tween 80: paclitaxel = 55:27:16:37, composição do exemplo 10), e
- -; um grupo administrado por via oral com Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company (1 mg de paclitaxel).

A figura 3 é um gráfico mostrando a concentração total de paclitaxel e seus metabólitos no sangue depois de administração oral da formulação líquida contendo emulsificante do exemplo 11 da presente invenção. A análise quantitativa da concentração total de paclitaxel e seus metabólitos foi feita por ELISA. Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company foi administrado por via intravenosa como grupo de controle.

- -; um grupo administrado por via oral com formulação líquida contendo emulsificante para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: Pluronic F68: paclitaxel = 55:28:16:1, composição do exemplo 11), e
- o -; um grupo administrado por via intravenosa com Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company (10 µg de paclitaxel).

A figura 4 é um gráfico mostrando a concentração total de paclitaxel e seus metabólitos no sangue depois de administração oral da formulação líquida contendo emulsificante do exemplo 4 da presente invenção

com ou sem 1 mg de verapamil. A análise quantitativa da concentração total de paclitaxel e seus metabólitos foi feita por ELISA.

- -; um grupo administrado por via oral com formulação líquida contendo emulsificante para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: Pluronic F-68: paclitaxel = 55:28:16:1, composição do exemplo 4), e
- o -; um grupo administrado por via oral com verapamil e formulação líquida contendo emulsificante para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: Pluronic F68: paclitaxel = 55:28:16:1, composição do exemplo 4 + 1 mg de verapamil).

A figura 5 é um gráfico mostrando a concentração total de paclitaxel e seus metabólitos no sangue depois de administração oral da formulação oleosa contendo emulsificante (a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: Tween 80: paclitaxel = 55:28:16:1). A análise quantitativa da concentração total de paclitaxel e seus metabólitos foi feita por HPLC. Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company foi administrado por via intravenosa como grupo de controle.

- -; um grupo administrado por via oral com formulação líquida contendo emulsificante para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel), e
- o -; um grupo administrado por via intravenosa com Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company (40 µg de paclitaxel).

A figura 6 é um gráfico mostrando a concentração total de paclitaxel e seus metabólitos no sangue depois de administração intraperitoneal ou intramuscular da formulação líquida contendo emulsificante da composição do exemplo 3. A análise quantitativa da concentração total de paclitaxel e seus metabólitos foi feita por ELISA.

- -; um grupo administrado por via intraperitoneal com formulação líquida contendo emulsificante para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monoole-

ina: tricaprilina: Tween 80: paclitaxel = 55:28:16:1, composição do exemplo 3), e

o -; um grupo administrado por via intramuscular com formulação líquida contendo emulsificante para solubilização de paclitaxel da presente invenção (1 mg de paclitaxel, a razão em peso da composição é monooleína: tricaprilina: Tween 80: paclitaxel = 55:28:16:1, composição do exemplo 3).

Melhor Modo de Realização da Invenção

Esta invenção está explicada de forma mais detalhada nos exemplos a seguir mas eles não devem ser interpretados como limitativos do escopo da invenção.

As soluções tamponantes usadas na presente invenção são as seguintes:

Tampão de revestimento dos compartimentos da placa: fosfato de sódio 50 mM, NaCl 0,15 M e azida sódica a 0,02%, pH 7,0 (PBS),

Tampão de bloqueio das cavidades da placa: PBS contendo 1% (p/p) de albumina sérica bovina (BSA),

Tampão de diluição da amostra: PBS contendo 0,25% (p/p) BSA, 0,05% (v/v) de Tween 20, metanol a 20% (v/v) e azida sódica a 0,02% (PBSTM),

Tampão de diluição do anticorpo: PBS contendo 0,25% (p/p) BSA, 0,05% (v/v) de Tween 20 e azida sódica a 0,02% (PBST),

Tampão de lavagem: Tris HCl 50 mM, pH 7,01, NaCl 0,15 M, contendo Tween 20 a 0,05% (v/v) e azida sódica a 0,02% (TBST),

Tampão de substrato da enzima: Tris 25 mM, pH 9,5, NaCl 0,15 M contendo $MgCl_2$ 5 mM e azida sódica a 0,02% (P/V).

Exemplo 1. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a alteração na razão da composição (1)

(1) Produção da composição para solubilização de paclitaxel

Uma solução oleosa viscosa foi preparada misturando-se 1 g de monooleína e 0,5 g de tricaprilina e aquecida a 40°C. Quinze miligramas de paclitaxel foram adicionados à solução oleosa e esta foi sonicada em um

sonicador tipo banho para completar a solubilização para obter uma formulação líquida.

(2) Análise das propriedades da composição para solubilização de paclitaxel assim preparada

5 O tamanho das partículas da emulsão foi medido usando-se o Malvern Zetasizer (Malvern Instruments Limited, Inglaterra) depois de diluir a emulsão pela adição de 3 ml de água destilada com 2 μ l da formulação líquida assim obtida. O tamanho de partícula médio e a polidispersidade foram obtidos medindo-se uma dada formulação três vezes (Orr, Encyclopedia
10 of emulsion technology, 1, 369-404, 1985). A polidispersidade foi obtida como a variância indicada pela escala logarítmica na função de distribuição logarítmica normal. Este método foi usado para mediar o tamanho de partícula e a polidispersidade em todos os exemplos a seguir.

A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C
15 ou mais. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases. Obteve-se uma dispersão instável com tamanho de partícula médio de 1230 nm quando a composição acima foi turbilhonada por 10 s em água. Não foi observada
20 precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado 24 horas depois de preparada a dispersão.

Exemplo 2. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a alteração na razão da composição (2)

Uma solução oleosa viscosa foi preparada misturando-se 1 g de
25 monooleína e 0,5 g de tricaprilina e aquecida a 40°C. Trinta miligramas de paclitaxel foram adicionados à solução oleosa e esta foi sonicada em um sonicador tipo banho para completar a solubilização. A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C ou mais. Não foi observada pre-
30 cipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases. Obteve-se uma dispersão instável com tamanho de partícula médio de 2080 nm quando a composição acima foi turbilhonado

por 10 s em água. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado 24 horas depois de preparada a dispersão.

Os resultados dos exemplos 1 e 2 estão resumidos na Tabela 1 a seguir.

5

Tabela 1

Teor (% em peso)			Tamanho de partícula (nm) (polidispersidade)	Exemplo
Monooleína	Tricaprilina	Paclitaxel		
66	33	1	1230 (0,200)	1
65	33	2	2080 (1,000)	2

Exemplo 3. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a alteração na razão da composição (1)

Uma solução oleosa viscosa foi preparada misturando-se completamente 1 g de monooleína, 0,5 g de tricaprilina e 0,3 g de Tween 80, e aquecida a 40°C. Dezoito miligramas de paclitaxel foram adicionados à solução oleosa e esta foi sonicada em um sonificador tipo banho para completar a solubilização. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 600 nm quando a composição acima foi turbilhonada por 10 s em água. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado 24 horas depois de preparada a dispersão. A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C ou mais.

15

Exemplo 4. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a alteração na razão da composição (2)

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de monooleína, 1 g de tricaprilina, 0,4 g de Tween 80 e 10 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo 1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 530 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases. A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C ou mais.

20

25

Os resultados dos exemplos 3 e 4 estão resumidos na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2

Teor (% em peso)				Tamanho de partícula (nm) (polidispersidade)	Exemplo
Monooleína	Tricaprilina	Tween 80	Paclitaxel		
55	28	16	1	600 (0,200)	3
41,5	41,5	16,6	0,4	530 (1,000)	4

Exemplo comparativo 1. Composição incluindo emulsificante para solubilização de paclitaxel sem óleo (1)

5

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de monooleína, 0,2 g de Tween e 12 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo 1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 700 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio polarizado, e a dispersão não ficou instável 1 hora depois de preparada.

Exemplo comparativo 2. Composição incluindo emulsificante para solubilização de paclitaxel sem óleo (2)

15

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de monooleína, 0,24 g de Pluronic F-68 e 12,4 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo 1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 640 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio óptico polarizado, e a dispersão não ficou instável 1 hora depois de preparada.

Exemplo comparativo 3. Composição incluindo emulsificante para solubilização de paclitaxel sem monooleína (1)

25

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de tri-caprilina, 0,2 g de Tween e 12 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo

1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 560 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases.

Exemplo 5. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a alteração no óleo (1)

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de monooleína, 0,5 g de tributirina, 0,3 g de Tween 80 e 18 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo 1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 950 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases 24 horas depois de preparada a dispersão. A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C ou mais.

Exemplo 6. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a alteração no óleo (2)

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de monooleína, 0,5 g de Lipiodol (Lipiodol Ultra-fluid, Laboratoire Guerbet, França, teor de iodo: 38% em peso), 0,3 g de Tween 80 e 18 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo 1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 680 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases 24 horas depois de preparada a dispersão. A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C ou mais.

Exemplo 7. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a alteração no óleo (3)

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de

monooleína, 0,5 g de esqualano (Sigma Chemical Company), 0,3 g de Tween 80 e 18 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo 1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 598 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases 24 horas depois de preparada a dispersão. A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C ou mais.

Exemplo 8. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a alteração no óleo (4)

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de monooleína, 0,5 g de óleo de açafrão, 0,3 g de Tween 80 e 18 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo 1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 1040 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases 24 horas depois de preparada a dispersão. A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C ou mais.

Os resultados dos exemplo 5-8 estão resumidos na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3

Óleo	Tamanho de partícula (nm) (polidispersidade)	Exemplo
Tributirina	950 (0,661)	5
Lipiodol	680 (1,000)	6
Esqualano	597 (0,550)	7
Óleo de açafrão	1040 (0,497)	8
* Monooleína: óleo: Tween 80: paclitaxel = 55:28:16:1 (Razão em peso)		

Exemplo 9. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a alteração no teor de paclitaxel (1)

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de monooleína, 0,5 g de tricaprilina, 0,3 g de Tween 80 e 38 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo 1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 1450 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases 24 horas depois de preparada a dispersão. A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C ou mais.

Exemplo 10. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a alteração no teor de paclitaxel (2)

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 1 com a diferença de que foram usados 1 g de monooleína, 0,5 g de tricaprilina, 0,3 g de Tween 80 e 54 mg de paclitaxel, e seu tamanho de partícula e polidispersidade foram medidos pelos mesmos métodos que no exemplo 1. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 1630 nm. Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases 24 horas depois de preparada a dispersão. Ao contrário das outras composições nos exemplos 1-7, a composição acima existe como líquido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente.

Os resultados dos exemplos 9 e 10 estão resumidos na Tabela 4 a seguir.

Tabela 4

Teor (% em peso)				Tamanho de partícula (nm) (polidispersidade)	Exemplo
Monooleína	Tricaprilina	Tween 80	Paclitaxel		
55	27	16	2	1450 (1,000)	9
54	27	16	3	1630 (1,000)	10

Exemplo 11. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificantes de acordo com a alteração no emulsificante

A composição e o líquido disperso foram preparados da mesma maneira que no exemplo 3 com a diferença de que Pluronic F68 (BASF Company) foi usado no lugar de Tween 80. Obteve-se uma dispersão com tamanho de partícula médio de 420 nm (polidispersidade 0,284). Não foi observada precipitação de paclitaxel sob microscópio ótico polarizado, e tampouco se observou separação de fases 24 horas depois de preparada a dispersão. A composição acima existe como semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente e na geladeira, respectivamente, mas como líquido a 40°C ou mais.

Exemplo 12. Administração oral in vivo da composição para solubilização de paclitaxel (1)

As experiências com animais foram feitas usando-se a composição para solubilização de paclitaxel preparada no exemplo 1 acima.

① Administração oral da composição para a solubilização de paclitaxel

Cem microlitros da formulação mucoadesiva contendo 1 mg de paclitaxel foram administrados a camundongos Balb/C (6-7 semanas de idade, fêmeas) em jejum por 4 horas usando uma sonda gástrica. Como grupo de controle, 167 µl de Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company dispersados em 0,5 ml de água (correspondendo a 1 mg de paclitaxel) foram administrados por via oral. Cem microlitros de uma composição de tricaprili-na/Tween 80 sem monooleína (contendo 1 mg de paclitaxel) preparada no exemplo comparativo 3 foram usados como outro grupo de controle e administrados por via oral. Uma, 2, 3 e 4 horas depois da administração oral das composições, foi determinada a concentração de paclitaxel no sangue colhido do olho.

Como controle para administração oral, Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company foi administrado por via intravenosa em camundongos Balb/C (6-7 semanas de idade, fêmeas), e a concentração de paclitaxel no sangue foi determinada 4 horas depois da injeção intravenosa. Depois da

dispersão de 0,1 ml de Taxol® em 5,9 ml de água, 0,1 ml da dispersão (correspondendo a 10 µg de paclitaxel) foi administrado por injeção de bolo na veia terminal dos camundongos Balb/C em jejum por 4 horas. Sangue foi colhido 0,5, 1, 2 e 4 h depois da administração das composições, e foi determinada a concentração de paclitaxel no sangue colhido do olho.

② Determinação da concentração total de paclitaxel e seus metabólitos no sangue (método ELISA)

A concentração total de paclitaxel e seus metabólitos no sangue foi determinada usando-se o kit monoclonal antitaxano (modelo número 8A10) da Hawaii Biotech Company. Sabe-se que o paclitaxel é convertido em 6- α -hidroxipaclitaxel e 3'-p-hidroxipaclitaxel por CYP2C8 e CYP3A4, respectivamente. Existem no sangue vários metabólitos, inclusive os metabólitos primários do paclitaxel. O kit monoclonal antitaxano permite-nos determinar a concentração de paclitaxel e de todos os metabólitos contendo anel taxano (Grothaus, G. P., Bignami, G. S., O'Malley, S., Harada, K. E., Byrnes, J. B., Waller, D. F., Raybould, T. J. G., Mcquire, M. T. e Alvaro, B., Taxane-specific monoclonal antibodies: measurement of Taxol, baccatin 111, and 'total taxanes' in *Taxus brevifolia* extracts by enzyme immunoassay. J. Nat. Prod. 58, páginas 1003-1014, 1995).

A amostra de sangue foi diluída 4 vezes consecutivas. O antígeno de revestimento da proteína do Taxol (marcador azul) foi diluído 100 vezes com solução salina tamponada com fosfato (PBS). Depois de se colocar 100 µl da solução de antígeno diluída em cada compartimento da placa de 96 cavidades, a placa foi incubada por 1 hora. Depois de a placa ter sido lavada 4 vezes com TBST, ela foi bloqueada pela adição de PBS contendo 1% de albumina sérica bovina por 1 hora. Depois que cada cavidade foi lavado continuamente quatro vezes com TBST, 50 µl das amostras consecutivamente diluídas foram colocados em cada compartimento. Depois de diluir 'HBC Taxol Standard' (marcador vermelho) consecutivamente com PBST, 50 µl da solução padrão diluída foram colocados em cada compartimento. Cinquenta microlitros da solução de anticorpo preparada misturando-se 4,5 ml de PBST e 50 µl de anticorpo de coelho antitaxano (marcador verde) fo-

ram adicionados a cada compartimento. Depois de os compartimentos serem lavados quatro vezes com TBST, 100 µl da solução de anticorpo secundário diluídos 1000 vezes com PBST foram adicionados e incubados por uma hora. Depois de lavar os compartimentos quatro vezes com TBST, 200 µl da solução de pNPP a 1 mg/ml foram adicionados a cada cavidade. Depois de a placa ser incubada por 1 hora à temperatura ambiente, a absorvência foi medida a 414 nm pela leitora de ELISA e comparada com aquela a 690 nm para análise quantitativa.

③ Resultados da administração oral da composição para solubilização de paclitaxel

As alterações na concentração de paclitaxel no sangue com o tempo estão mostradas na figura 1. Quando a biodisponibilidade de paclitaxel por injeção de bolo foi ajustada em 100%, a biodisponibilidade relativa por administração oral da composição para solubilização de paclitaxel foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Biodisponibilidade (\%)} = \frac{\text{AUC}_{\text{oral}}}{\text{AUC}_{\text{iv}}} \times \frac{\text{DOSE}_{\text{iv}}}{\text{DOSE}_{\text{oral}}} \times 100$$

onde

AUC_{oral} e AUC_{iv} representam a área sob a curva depois de administração oral e intravenosa, respectivamente, e DOSE_{iv} e DOSE_{oral} representam a dose de paclitaxel para a administração oral e intravenosa, respectivamente. A biodisponibilidade com a administração oral da composição para solubilização de paclitaxel quando comparada com a injeção de bolo foi de 19,5%.

Exemplo 13. Administração oral in vivo da composição para solubilização de paclitaxel (2)

Cinquenta microlitros da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante preparada no exemplo 2 contendo 1 mg de paclitaxel foi administrado a camundongo Balb/C da mesma forma que no exemplo 12. Como controle para a administração oral, Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company foram administrados por via intravenosa (correspondendo a 10 µg de paclitaxel/camundongo). As concentrações totais de

paclitaxel e seus metabólitos no sangue com o tempo foram determinadas por ELISA. A figura 1 mostra o resultado em comparação com aquele do exemplo 12. A biodisponibilidade com administração oral da composição para solubilização de paclitaxel quando comparada com a injeção de bolo foi de $9,5 \pm 5\%$.

Exemplo 14. Administração oral in vivo da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante - efeito do teor de paclitaxel

As composições para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante preparadas nos exemplos 3, 9 e 10 contendo 1 mg de paclitaxel foram administradas a camundongos Balb/C usando um método idêntico ao do exemplo 12. Como grupos de controle, Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company foi administrado por via oral (correspondendo a 1 mg de paclitaxel) bem como por via intravenosa (correspondendo a 10 µg de paclitaxel/camundongo) da mesma forma que no exemplo 11. As concentrações totais de paclitaxel e seus metabólitos no sangue com o tempo foram determinadas por ELISA, como mostrado na figura 2. A biodisponibilidade calculada ajustando-se em 100% a biodisponibilidade de Taxol® por injeção de bolo no exemplo 12 está listada na Tabela 5. A biodisponibilidade com administração oral da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante quando comparada com a injeção de bolo foi de aproximadamente 10~30%. Por outro lado, a biodisponibilidade do Taxol® administrado por via oral foi de $1,7 \pm 3\%$.

Tabela 5

Formulação oral				Biodisponibilidade (%)	Exemplo
Teor (% em peso)					
Monooleína	Tricaprilina	Tween 80	Paclitaxel		
55	28	16	1	29,5	3
55	27	16	2	12,1	9
54	27	16	3	11,6	10

Exemplo 15. Administração oral in vivo da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante - efeito do emulsificante

As composições para solubilização de paclitaxel incluindo emul-

sificante preparadas no exemplo 11 contendo 1 mg de paclitaxel foram administradas a camundongos Balb/C usando um método idêntico ao do exemplo 12. Como grupo de controle, Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company foi administrado por via intravenosa (correspondendo a 10 µg de paclitaxel/camundongo). As concentrações totais de paclitaxel e seus metabólitos no sangue com o tempo foram determinadas por ELISA, como mostrado na figura 3. A biodisponibilidade com administração oral da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante quando comparada com a injeção de bolo foi de aproximadamente $13,4 \pm 4\%$.

10 Exemplo 16. Administração oral in vivo da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante - co-administração de verapamil

As composições para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante preparadas no exemplo 4 contendo 1 mg de paclitaxel foram administradas a camundongos Balb/C usando um método idêntico ao do exemplo 12. Um outro grupo de camundongos recebeu a composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante preparada no exemplo 4 contendo 1 mg de paclitaxel e 1 mg de verapamil. As concentrações totais de paclitaxel e seus metabólitos no sangue com o tempo foram determinadas por ELISA, como mostrado na figura 4. A biodisponibilidade com administração oral da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante quando comparada com a injeção de bolo de Taxol® no exemplo 12 foi de aproximadamente 2,7%. Quando verapamil foi co-administrado, no entanto, a biodisponibilidade oral aumentou para 17,6%.

20 Exemplo 17. Administração oral in vivo da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante - determinação da concentração de paclitaxel por HPLC

A composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante preparada no exemplo 3 contendo 1 mg de paclitaxel foi administrada a camundongos Balb/C usando-se um método idêntico ao do exemplo 12. A concentração de paclitaxel foi determinada por HPLC. Quando se usou o método ELISA acima, foi determinada a concentração total de paclitaxel bem como de seus metabólitos. A análise por HPLC, no entanto, detecta

moléculas de paclitaxel intactas somente na amostra.

① Determinação da concentração de paclitaxel no sangue (método HPLC)

Plasma foi obtido por centrifugação do sangue colhido por 10 minutos a 3000 rpm e armazenado a -20°C até ser analisado. A 200 µl de plasma foram adicionados como padrão interno 10 µl de solução de ácido butil-p-hidroxibenzóico dissolvidos em acetonitrila a 100 µg/ml. A amostra foi extraída pela adição de 1 ml de éter terc-butilmetílico e turbilhonada por 30 segundos. Para separar a camada orgânica, a solução acima foi centrifugada por 5 minutos a 3000 rpm, e 0,8 ml da camada orgânica foi retirado e secado sob o vapor da atmosfera de nitrogênio. O resíduo foi dissolvido em 80 µl de acetonitrila a 60%. Trinta microlitros da amostra acima foram injetados em HPLC para analisar a concentração de paclitaxel. O sistema de HPLC consiste em HPLC de Coluna Shisheido Nanospace Semimicro, bomba SI-1/2001, detector SI-1/2002 UVNIS, forno de coluna SI-1/2004, autotitratador SI-1/2003, unidade de desgaseificação SI-1/2009, válvula de 6 vias de alta pressão giratória 2012 e aplicativo Shisheido-MicroChrom. Um cartucho CAPCELLPAK MF Ph-2 (4,6 x 20 mm) foi usado como coluna de pré-tratamento, e a separação dos compostos foi feita usando-se uma coluna de concentração CAPCELL PACK C18 UG120 (2,0 x 250 mm). A fase móvel foi 50% de solução tamponada com fosfato (0,1%, pH = 6,86) (bomba A) e 50% de acetonitrila (bomba B), e a temperatura da coluna foi mantida a 30°C. A concentração de paclitaxel no sangue foi analisada pelo método de mudança de coluna. No caso de coluna de pré-tratamento e coluna analítica, as taxas de fluxo da fase móvel, solução de tampão fosfato a 0,1%/acetonitrila (84: 16 em peso) foram 0,5 ml/min e 0,1 ml/min, respectivamente.

A válvula de mudança foi colocada na posição A para disposição do eluente da coluna de pré-tratamento, e o eluente da coluna analítica foi deixado atravessar o detector de UV. Como o padrão interno e o paclitaxel foram detectados em 4,1~7,2 minutos e 6,4~9,3 minutos, respectivamente, depois de atravessar a coluna de pré-tratamento, a válvula de mudança foi colocada na posição B em 4,0 minutos para deixar o eluente da coluna de

pré-tratamento atravessar a coluna de concentração. Em 10 minutos, a válvula de mudança foi novamente colocada na posição A para mudar o fluxo da coluna de concentração para a coluna analítica. Os cromatogramas foram colhidos a 227 nm e analisados usando o aplicativo Syscon (Shisheido).

- 5 ② Administração oral da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante

A composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante preparada no exemplo 3 contendo 1 mg de paclitaxel foi administrada a camundongos Balb/C usando-se um método idêntico ao do exemplo 12.

- 10 Como controle para administração oral, Taxol® da Bristol-Myers Squibb Company foi administrado por via intravenosa aos camundongos Balb/C (6~7 semanas de idade, fêmeas) e a concentração de paclitaxel no sangue foi determinada por 4 horas. Depois de dispersar 0,4 ml de Taxol® em 5,6 ml de água, 0,1 ml da dispersão (correspondendo a 40 µg de paclitaxel) foi
- 15 administrado por injeção de bolo na veia terminal dos camundongos Balb/C em jejum por 4 horas. Sangue foi colhido do olho até 4 h depois da administração das composições, e foi determinada a concentração de paclitaxel no sangue colhido. A concentração de paclitaxel foi determinada por HPLC, como mostrado na figura 5. A biodisponibilidade por administração oral da
- 20 composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante quando comparada com a injeção de bolo foi de aproximadamente 30,3%.

Exemplo 18. Administração intraperitoneal in vivo da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante

- Cinquenta microlitros da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante preparada no exemplo 3 contendo 1 mg de paclitaxel foram administrados a camundongos Balb/C por administração intraperitoneal. As concentrações totais de paclitaxel e seus metabólitos no sangue com o tempo foram determinadas por ELISA, como mostrado na figura 6.

- 30 Exemplo 19. Administração intramuscular in vivo da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante

Cinquenta microlitros da composição para solubilização de pacli-

taxel incluindo emulsificante preparada no exemplo 3 contendo 1 mg de paclitaxel foram administrados a camundongos Balb/C por administração intramuscular. As concentrações totais de paclitaxel e seus metabólitos no sangue com o tempo foram determinadas por ELISA, como mostrado na
5 figura 6.

Aplicabilidade Industrial

Como descrito acima, a composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a presente invenção pode solubilizar o paclitaxel de forma estável e também não forma precipitados de paclitaxel quando dispersada em água. Também em ambiente aquoso, a composição forma uma
10 dispersão instável de partículas de 30 nm ~ 5 µm. A concentração de paclitaxel no sangue pode ser mantida por mais de 4 horas quando a composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a presente invenção é distribuída por administração oral, intraperitoneal e intramuscular.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para solubilização de paclitaxel compreendendo 4~90% em peso de monooleína, 0,01~90% em peso de óleo selecionado do grupo de triglicerídeo, óleo iodado, óleo vegetal e óleo animal, e 0,01~20% em peso de paclitaxel, de modo que a razão da monooleína para o óleo é maior que 1:1.

2. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 1, onde o referido triglicerídeo é selecionado do grupo que consiste em triglicerídeos saturados e insaturados tendo 2-20 átomos de carbono em cada cadeia hidrocarboneto.

3. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 2, onde o referido triglicerídeo é selecionado do grupo que consiste em triacetina, tributirina, tricaproína, tricaprilina, tricaprina e trioleína.

4. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 1, onde o referido óleo iodado é selecionado do grupo que consiste em Lipiodol, óleo de semente de papoula iodado, Ethiodol e óleo de soja iodado.

5. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 1, onde o referido óleo vegetal é selecionado do grupo que consiste em óleo de soja, óleo de semente de algodão, óleo de oliva, óleo de semente de papoula, óleo de semente de linhaça e óleo de gergelim.

6. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 1, onde o referido óleo animal é selecionado do grupo que consiste em esqualano e esqualeno.

7. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 1, adicionalmente compreendendo 0,01~5% em peso de outros aditivos.

8. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 7, onde os referidos outros aditivos são selecionados do grupo que consiste em Cremophor, tocoferol, acetato de tocoferol, ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos, álcoois de ácidos graxos, drogas insolúveis, álcoois e polióis.

9. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 8, onde as referidas drogas insolúveis são selecionadas do grupo que consiste em drogas anticancerígenas, inibidores de p-glicoproteína e bloqueadores de metabolismo hepático.

5 10. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 9, onde as referidas drogas anticancerígenas são selecionadas do grupo que consiste em doxorubicina, cisplatina, carboplatina, carmustina (BCNU), dacarbazina, etoposídeo, 5-fluoruracila e derivados de paclitaxel.

10 11. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 9, onde os referidos derivados de paclitaxel são selecionados do grupo que consiste em docetaxel, bromotaxel e taxotere.

15 12. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 9, onde os referidos inibidores de p-glicoproteína são selecionados do grupo que consiste em cinconina, bloqueadores do canal de cálcio, antagonistas de calmodulina, anti-hipertensivos, alcalóides de Vinca, esteróides, antiarrítmicos, anti-helmínticos e imunossupressores.

20 13. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 12, onde os referidos bloqueadores do canal de cálcio são selecionados do grupo que consiste em verapamil e dihidropiridinas tais como nifedipina, nicardipina e nitrendipina.

14. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 12, onde os referidos antagonistas de calmodulina são selecionados do grupo que consiste em trifluorperazina.

25 15. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 12, onde os referidos anti-hipertensivos são selecionados do grupo que consiste em reserpina.

16. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 12, onde os referidos alcalóides de Vinca são selecionados do grupo que consiste em vincristina e vimblastina.

30 17. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 12, onde os referidos esteróides são selecionados do grupo que consiste em progesterona.

18. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 12, onde os referidos antiarrítmicos são selecionados do grupo que consiste em amiodarona e quinidina.

5 19. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 12, onde os referidos anti-helmínticos são selecionados do grupo que consiste em quinacrina e quinina.

20. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 12, onde os referidos imunossuppressores são selecionados do grupo que consiste em ciclosporina A, estaurosporina e tacrolimus.

10 21. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 9, onde os referidos bloqueadores do metabolismo hepático são selecionados do grupo que consiste em ciclosporina A, drogas anticancerígenas tais como doxorubicina, etoposídeo (VP-16) e cisplatina, verapamil e tamoxifeno.

15 22. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 8, onde os referidos álcoois são selecionados do grupo que consiste em metanol, etanol, propanol e isopropanol.

20 23. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 8, onde os referidos polióis são selecionados do grupo que consiste em etileno glicol, propileno glicol e polietileno glicol.

24. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, onde a via de administração é selecionada de administração oral, administração bucal, administração mucosal, administração intranasal, administração intraperitoneal, injeção subcutânea, injeção intramuscular, administração transdérmica, injeção intratumoral.

25 25. Método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, onde o referido método compreende as etapas de: 1) solubilizar 4-90% em peso de monooleína em 0,01-90% em peso de óleo selecionado do grupo que consiste em triglicérido, óleo iodado, óleo vegetal e óleo animal, de modo que a razão da monooleína para o óleo é maior que 1:1; e 2) solubilizar completamente 0,01-20% em peso de paclitaxel na referida mistura da etapa (1)

com agitação.

26. Método de preparação de acordo com a reivindicação 25, onde a referida mistura é aquecida até 50°C na etapa (1) para acelerar o processo de solubilização.

5 27. Método de preparação de acordo com a reivindicação 25, onde a referida mistura é aquecida até 50°C e sonicada em um sonicador tipo banho na etapa (2) para acelerar o processo de solubilização.

28. Método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, onde o
10 referido método compreende as etapas de misturar 4-90% em peso de monooleína, 0,01~90% em peso de óleo selecionado do grupo que consiste em triglicerídeo, óleo iodado, óleo vegetal e óleo animal e 0,01~20% em peso de paclitaxel, de modo que a razão da monooleína para o óleo é maior que 1:1, e solubilizar por completo.

15 29. Método de preparação de acordo com a reivindicação 28, onde a referida mistura é aquecida até 50°C e sonicada em um sonicador tipo banho para acelerar o processo de solubilização.

30. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo um emulsificante, compreendendo 4~90% em peso de monooleína, 0,01~90%
20 em peso de óleo selecionado do grupo que consiste em triglicerídeo, óleo iodado, óleo vegetal e óleo animal, 0,01~90% em peso de emulsificante e 0,01-20% em peso de paclitaxel, de modo que a razão da monooleína para o óleo é maior que 1:1.

31. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
25 sificante de acordo com a reivindicação 30, onde o referido triglicerídeo é selecionado do grupo que consiste em triglicerídeos saturados e insaturados tendo 2-20 átomos de carbono em cada cadeia hidrocarboneto.

32. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 31, onde o referido triglicerídeo é
30 selecionado do grupo que consiste em triacetina, tributirina, tricaproína, tri-caprilina, tricaprina e trioleína.

33. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-

sificante de acordo com a reivindicação 30, onde o referido óleo iodado é selecionado do grupo que consiste em Lipiodol, óleo de semente de papoula iodado, Ethiodol e óleo de soja iodado.

34. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
5 sificante de acordo com a reivindicação 30, onde o referido óleo vegetal é selecionado do grupo que consiste em óleo de soja, óleo de semente de algodão, óleo de oliva, óleo de semente de papoula, óleo de semente de linhaça e óleo de gergelim.

35. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
10 sificante de acordo com a reivindicação 30, onde o referido óleo animal é selecionado do grupo que consiste em esqualano e esqualeno.

36. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 30, onde o referido emulsificante é selecionado um fosfolipídio, um tensoativo não-iônico, um tensoativo aniôni-
15 co, um tensoativo catiônico e ácido biliar.

37. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 36, onde o referido fosfolipídio é se-
lecionado do grupo que consiste em uma fosfatidilcolina (PC) e seus deriva-
dos, uma fosfatidiletanolamina (PE) e seus derivados, uma fosfatidilserina
20 (PS) e seus derivados, e um lipídio polimérico onde um polímero hidrófilo é conjugado ao grupo lipídio principal.

38. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 36, onde o referido tensoativo não-
iônico é selecionado do grupo que consiste em um poloxâmero (Pluronic:
25 copolímero de polioxietileno-polioxipropileno); um éster de sorbitano (sorbitano ésteres; Span), um polioxietileno sorbitano (Tween) e um éter de polio-
xietileno (Brij).

39. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 36, onde o referido tensoativo aniô-
30 nico é selecionado do grupo que consiste em fosfatidilserina (PS) e seus derivados, ácido fosfatídico (PA) e seus derivados e dodecil sulfato de sódio (SDS).

40. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 36, onde o referido tensoativo catiônico é selecionado do grupo que consiste em 1,2-dioleil-3-trimetilamônio propano (DOTAP), brometo de dimetildioctadecilamônio (DDAB), cloreto de N-[1-(1,2-dioleilóxi)propil]-N,N,N-trimetilamônio (DOTMA), 1,2-dioleil-3-etilfosfocólico (DOEPC) e 3 β -[N-[(N',N'-dimetilamino)etano]carbamoil]colesterol (DC-Chol).

41. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 36, onde o referido ácido biliar é selecionado do grupo que consiste em ácido cólico, seus sais e derivados; ácido desoxicólico, seus sais e derivados; ácido quenocólico, seus sais e derivados; e ácido litocólico, seus sais e derivados.

42. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 30, adicionalmente compreendendo 0,01~5% em peso de outros aditivos.

43. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 42, onde os referidos outros aditivos são selecionados do grupo que consiste em Cremophor, tocoferol, acetato de tocoferol, ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos, álcoois de ácidos graxos, drogas insolúveis, álcoois e polióis.

44. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 43, onde as referidas drogas insolúveis são selecionadas do grupo que consiste em drogas anticancerígenas, inibidores de p-glicoproteína e bloqueadores de metabolismo hepático.

45. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 44, onde as referidas drogas anticancerígenas são selecionadas do grupo que consiste em doxorubicina, cisplatina, carboplatina, carmustina (BCNU), dacarbazina, etoposídeo, 5-fluoruracil e derivados de paclitaxel.

46. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 44, onde os referidos derivados de paclitaxel são selecionados do grupo que consiste em docetaxel, bromotaxel

e taxotere.

47. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 44, onde os referidos inibidores de
p-glicoproteína são selecionados do grupo que consiste em cinconina, blo-
queadores do canal de cálcio, antagonistas de calmodulina, anti-hiperten-
sivos, alcalóides de Vinca, esteróides, antiarrítmicos, anti-helmínticos e imu-
nossupressores.

48. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 47, onde os referidos bloqueadores
do canal de cálcio são dihidropiridinas selecionadas do grupo que consiste
em verapamil, nifedipina, nicardipina e nitrendipina.

49. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 47, onde o referido antagonista de
calmodulina é trifluorperazina.

50. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 47, onde o referido anti-hipertensivo
é reserpina.

51. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 47, onde os referidos alcalóides de
Vinca são selecionados do grupo que consiste em vincristina e vimblastina.

52. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 47, onde o referido esteróide é pro-
gesterona.

53. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 47, onde os referidos antiarrítmicos
são selecionados do grupo que consiste em amiodarona e quinidina.

54. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 47, onde os referidos anti-helmín-
ticos são selecionados do grupo que consiste em quinacrina e quinina.

55. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emul-
sificante de acordo com a reivindicação 47, onde os referidos imunossu-
pressores são selecionados do grupo que consiste em ciclosporina, estau-

rosporina e tacrolimus.

56. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 47, onde os referidos bloqueadores do metabolismo hepático são selecionados do grupo que consiste em drogas anticancerígenas tais como ciclosporina A, doxorrubicina, etoposídeo (VP-16) e cisplatina, verapamil e tamoxifeno.

57. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 43, onde os referidos álcoois são selecionados do grupo que consiste em metanol, etanol, propanol e isopropanol.

58. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 43, onde os referidos polióis são selecionados do grupo que consiste em etileno glicol, propileno glicol e poli-etileno glicol.

59. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 58, onde a via de administração é selecionada de administração oral, administração bucal, administração mucosal, administração intranasal, administração intraperitoneal, injeção subcutânea, injeção intramuscular, administração transdérmica e injeção intratumoral.

60. Método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante como definida em qualquer uma das reivindicações 30 a 59, onde o referido método compreende as etapas de: 1) preparar o líquido viscoso misturando 4-90% em peso de monooleína, 0,01-90% em peso de óleo selecionado do grupo que consiste em triglicerídeo, óleo iodado, óleo vegetal e óleo animal e 0,01-90% em peso de emulsificante de modo que a razão da monooleína para o óleo é maior que 1:1, com aquecimento até menos 50°C (etapa 1); e 2) preparar uma mistura homogênea solubilizando completamente 0,01-20% em peso de paclitaxel na referida mistura da etapa (1) (etapa 2).

61. Método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 60, onde a referida mistura é aquecida até 50°C na etapa (1) para acelerar o processo

de solubilização.

62. Método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 60, onde a referida mistura é aquecida até 50°C na etapa (2) para acelerar o processo de solubilização.

63. Método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 60, onde a referida mistura é sonicada em um sonicador tipo banho na etapa (2) para acelerar o processo de solubilização.

64. Método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante como definida em qualquer uma das reivindicações 30 a 58, onde o referido método compreende as etapas de: 1) preparar a solução de paclitaxel solubilizando 0,01~20% em peso de paclitaxel em 0,01~90% em peso de óleo selecionado do grupo que consiste em triglicerídeo, óleo iodado, óleo vegetal e óleo animal com sonicação em um sonicador tipo banho (etapa 1); e 2) preparar uma mistura homogênea misturando a solução de paclitaxel da etapa (1) e 0,01~90% em peso de emulsificante e 4~90% em peso de monooleína de modo que a razão da monooleína para o óleo é maior que 1:1 (etapa 2).

65. Método de preparação da composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com a reivindicação 64, onde a referida mistura é aquecida até 50°C e sonicada em um sonicador tipo banho na etapa (2) para acelerar o processo de solubilização.

66. Composição para solubilização de paclitaxel incluindo emulsificante de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23 e reivindicações 30 a 58, onde a referida composição está no estado líquido ou semi-sólido à temperatura ambiente.

67. Composição para solubilização de paclitaxel de acordo com a reivindicação 1, compreendendo 41,5~66% em peso de monooleína, 27~41,5% em peso de óleo selecionado do grupo que consiste em triglicerídeo, óleo iodado, óleo vegetal e óleo animal e 0,4~3% em peso de paclitaxel.

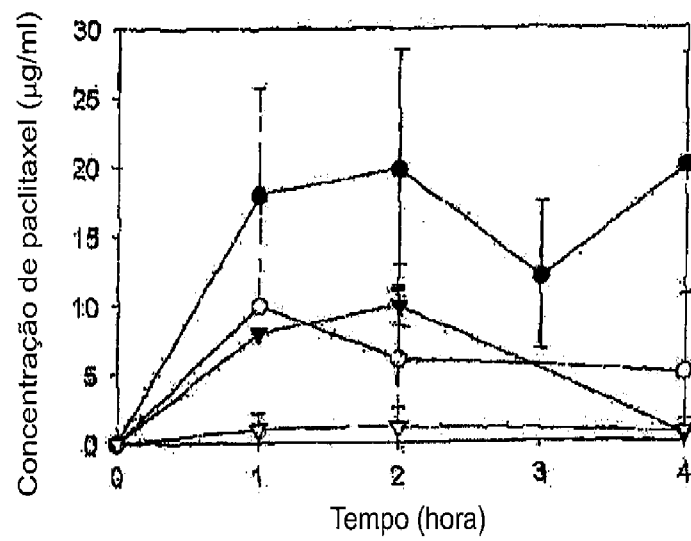
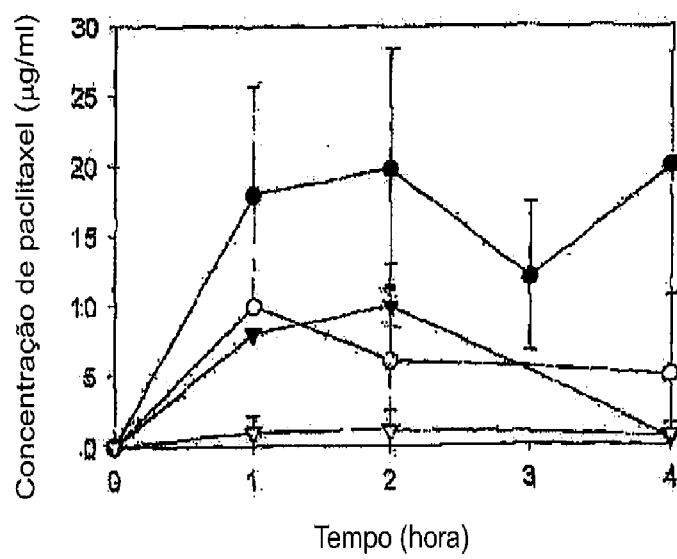
FIG. 1**FIG. 2**

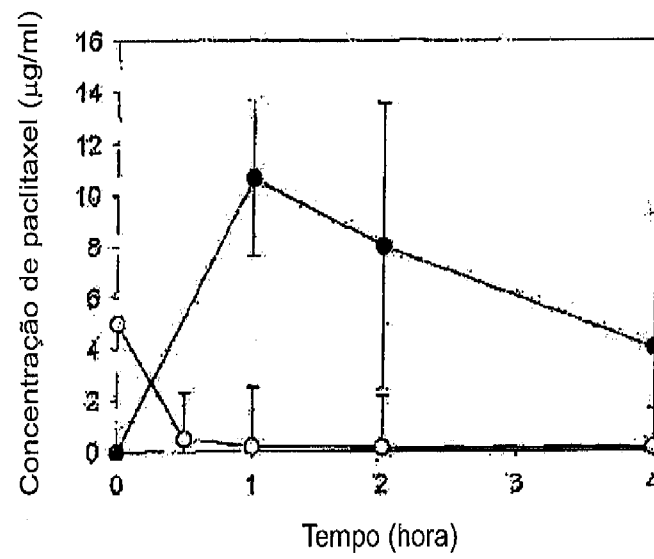
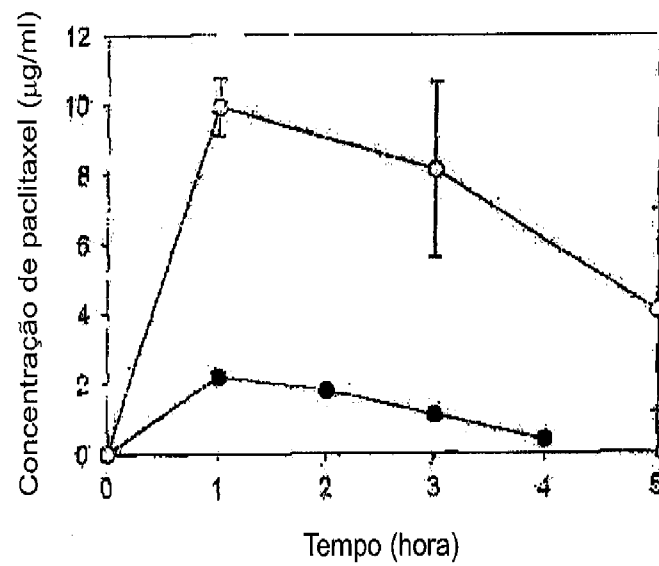
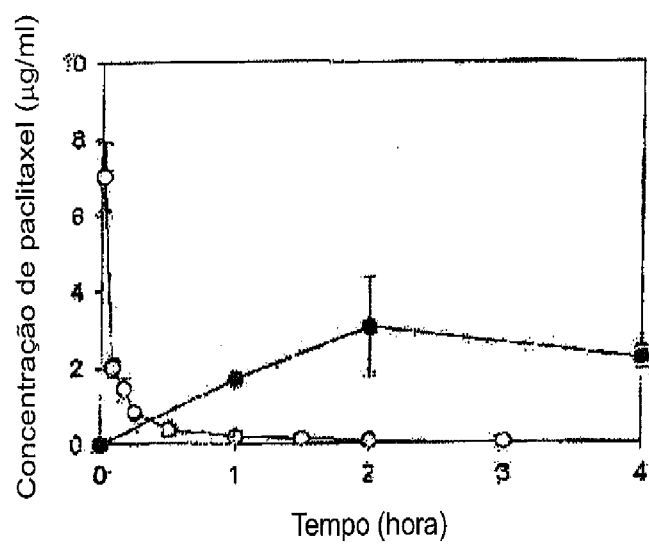
FIG. 3**FIG. 4**

FIG. 5**FIG. 6**