



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112014025507-5 B1**



**(22) Data do Depósito: 12/04/2013**

**(45) Data de Concessão: 04/01/2022**

---

**(54) Título:** USO DE UMA FORMULAÇÃO VESICULAR

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/127; A61K 9/107; A61K 31/685; A61K 47/24; A61K 9/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 12/04/2012 GB 1206486.1.

**(73) Titular(es):** SEQUESSOME TECHNOLOGY HOLDINGS LIMITED.

**(72) Inventor(es):** RICHARD WOLF GARRAWAY; MICHAEL EARL; SARUHAN YURDAKUL; NICHOLAS BAVERSTOCK.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2013057742 de 12/04/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2013/153221 de 17/10/2013

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 13/10/2014

**(57) Resumo:** FORMULAÇÃO VESICULAR E MÉTODO DE TRATAMENTO A presente invenção refere-se a formulações vesiculares para o uso no tratamento da dor e/ou mobilidade reduzida associada com uma perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura colagenosa. Refere-se também a um método de tratamento da dor, como dor nas articulações ou tendinite, compreendendo a administração tópica de uma formulação vesicular de acordo com a invenção.

**USO DE UMA FORMULAÇÃO VESICULAR**

[0001] A presente invenção refere-se a formulações vesiculares para o uso no tratamento da dor e/ou mobilidade reduzida associada com uma perda de lubrificação e/ou integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura de colágeno. Refere-se também a um método de tratamento da dor, como dor nas articulações ou tendinite, compreendendo a administração tópica de uma formulação vesicular de acordo com a invenção.

[0002] Em articulações saudáveis (como o joelho), os ossos não são diretamente ligados, mas são unidos por um tecido conjuntivo que forma uma cápsula ao redor das extremidades dos ossos. A camada de cartilagem (que compreende colágeno como o principal tecido, bem como proteoglicanos e elastina) cobre as extremidades dos ossos dentro da articulação. A área entre os ossos, no interior da cápsula, é preenchida com o líquido sinovial. A superfície da camada de cartilagem encontrada na extremidade de cada osso é revestida com uma camada de fosfolípidios que estão ancoradas dentro da estrutura da cartilagem. A cabeça hidrófila de cada molécula está orientada para dentro do espaço sinovial e cada uma é altamente hidratada, o que permite o livre movimento da articulação sem dor ou desconforto. Como os fosfolípidios na superfície da cartilagem depletam, numa articulação saudável eles são reconstituídas por fosfolípidios presentes no fluido sinovial. A cartilagem articular, bem como outros materiais colagenosos, como ligamentos e tendões, consistem de uma matriz de

moléculas estruturais e material celular. Uma molécula estrutural integral é o proteoglicano que é altamente hidratado devido à molécula ser altamente sulfatada. A natureza higroscópica destas subunidades estruturais dá à cartilagem e outros materiais colagenosos alta resistência à tração.

[0003] Numa articulação danificada, por exemplo, devido à osteoartrite, excesso de uso, excesso de peso, etc, ocorre inflamação. Um fator da cascata de inflamação é um aumento das fosfolipases. Estas enzimas quebram os fosfolípidos na superfície da cartilagem e no líquido sinovial, que conduz à clivagem dos lipídios e, assim, a degradação da camada protetora entre as camadas de cartilagem. Esta perda de proteção conduz a danos progressivos adicionais da cartilagem por meio de erosão e fricção, que leva à dor e/ou redução da mobilidade da articulação. Na osteoartrite (OA), por exemplo, as moléculas de proteoglicanos (um fator-chave da integridade estrutural) quebram e se tornam fragmentadas. Isto reduz a capacidade de retenção água e, por conseguinte, o teor de água dos componentes colagenosos da junção perdendo, assim, o suporte estrutural. Através deste mecanismo, a integridade estrutural de diversas estruturas articulares, incluindo cartilagem articular, ligamentos, junções de membranas, etc., é comprometida causando vários sintomas de OA, incluindo dor, a perda de mobilidade e edema. A degradação da articulação causa dor através da liberação de mediadores da dor a partir de células destruídas. A perda de integridade estrutural contribui para a destruição celular e, macroscopicamente, a

degradação da articulação, ambos os fatores aumentando a liberação de mediadores da dor.

[0004] Atualmente, a dor é conduzida por meio de analgésicos e/ou anti-inflamatórios. Alternativamente, o ácido hialurônico, um polímero pode ser injetado regularmente na cápsula sinovial para proporcionar lubrificação melhorada temporária da articulação. No entanto, o procedimento é doloroso por si mesmo, que envolve a injeção do polímero utilizando uma agulha de maior calibre diretamente na articulação. O procedimento tem que ser repetido mensalmente ou até trimestralmente e só pode ser realizado por um médico especializado ou outro profissional de saúde. É evidente que isto está longe do ideal para o controle da dor articular em longo prazo.

[0005] Dor nas articulações e/ou mobilidade reduzida também pode ser devido a uma perda de lubrificação e/ou integridade estrutural e/ou inchaço devido à degradação ou falta de uma proteína chamada lubricina, um proteoglicano considerado auxiliar para a livre circulação de articulações, que é encontrada no líquido sinovial. A formulação vesicular utilizada de acordo com a invenção pode fornecer lubrificação e, portanto, o alívio da dor, quando a lubricina está depletada. A formulação da invenção pode proporcionar um aumento da mobilidade das articulações.

[0006] A síndrome do túnel carpal pode ser causada pela inflamação no punho, fazendo pressão acumulada ao redor dos nervos. A presente invenção pode proporcionar lubrificação em

torno dos tendões e ligamentos do punho, permitindo que a inflamação diminua e reduza a pressão sobre os nervos, reduzindo deste modo a dor e aumentando a mobilidade.

[0007] Sabe-se também que lipossomas especializados podem proporcionar uma película lubrificante para minimizar os efeitos do dano inflamatório. (Sivan, S. *et al* (2010) *Longmuir*, 26(2), 1107-1116). No entanto, isto exigiria a injeção intra-articular para liberar os lipossomas no local do dano. Este procedimento seria mensal com toda a probabilidade. O procedimento é o mesmo como descrito acima, e, por conseguinte, inconveniente e doloroso para o paciente. Os lipossomas, para serem eficazes, têm que ser altamente hidratados, altamente compressíveis e muito estáveis. Vesículas desprovidas de qualquer uma destas propriedades não irão proporcionar uma lubrificação adequada para superar a falta de lubrificação natural da articulação inflamada.

[0008] Portanto, a presente invenção fornece uma formulação vesicular que compreende um fosfolipídio e um surfactante para uso no tratamento da dor e/ou mobilidade reduzida associada com uma perda de lubrificação, bem como a perda de integridade estrutural e/ou inchaço de uma estrutura de colágeno em animal, aplicando topicamente a formulação vesicular na pele ao redor da estrutura de colágeno. A estrutura de colágeno pode ser cartilagem dentro de uma junção articular, ou pode ser um tendão ou um ligamento.

[0009] A formulação vesicular para utilização de acordo com a invenção pode ser útil na prevenção ou tratamento do bloqueio articular ou travamento articular (isto é, imobilidade da junção), associada com uma perda de lubrificação e/ou a perda da integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura de colágeno em um animal.

[0010] É reconhecido pelo técnico no assunto que a dor devido a uma perda de lubrificação e/ou a perda de integridade estrutural e/ou edema pode ser tratada de forma independente da mobilidade reduzida devido a uma perda de lubrificação e/ou a integridade estrutural e/ou edema. A presente invenção está relacionada com o tratamento da dor, da mobilidade reduzida ou uma combinação de dor e mobilidade reduzida. Melhorar o nível de dor pode resultar em aumento da mobilidade e vice-versa. A perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema pode resultar numa perda de mobilidade, com pouca dor ou vice-versa. Assim, a presente invenção é útil para o tratamento de dor e/ou mobilidade reduzida.

[0011] A formulação vesicular para utilização de acordo com a invenção pode tratar a dor e/ou mobilidade reduzida devido a perda de lubrificação ou devido a perda de integridade estrutural, ou uma combinação da perda de lubrificação e integridade estrutural. Em outras palavras, a dor e/ou mobilidade reduzida podem ser tratadas mediante o tratamento da perda de lubrificação ou mediante o tratamento da perda de integridade estrutural, com a utilização da formulação vesicular.

[0012] A perda de lubrificação e/ou a integridade estrutural e/ou edema podem ser devidas a degradação de fosfolipídios na superfície da cartilagem dentro de uma junta articulada ou, devido à depleção de fosfolipídios no líquido sinovial de uma junta articulada.

[0013] No caso de um tendão ou um ligamento, a perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema pode ser devido à depleção de fosfolipídios entre o tendão ou ligamento e uma superfície sobre a qual ela se move.

[0014] Na presente invenção, a dor e/ou mobilidade reduzida são tratadas por suplementação da viscosidade.

[0015] A invenção fornece uma formulação vesicular compreendendo um fosfolipídio e um surfactante para uso no tratamento de dor articular e/ou mobilidade reduzida. A dor nas articulações e/ou mobilidade reduzida pode ser associado com uma redução de fosfolipídios no líquido sinovial e/ou com a osteoartrite ou artrite reumatóide. A articulação pode ser um joelho, quadril, ombro, cotovelo, punho, tornozelo, mão, dedo, hálux, pé ou outro ponto de articulação, por exemplo, entre as vértebras e discos intervertebrais.

[0016] A invenção também fornece uma formulação vesicular compreendendo um fosfolipídio e um surfactante para uso no tratamento de tendinites ou para o tratamento de síndrome do túnel carpal.

[0017] O animal a ser tratado pode ser um humano, um animal de doméstico ou um animal agropecuário. A evidência observada sugere que a artrite em gatos e cães pode ser tratada com sucesso de acordo com a invenção.

[0018] Quando o animal a ser tratado é um ser humano, a invenção pode ser útil para os pacientes com idades compreendidas entre 45 e 85 anos, de 50 a 80 anos, 55 a 75 anos ou 60 a 65 anos de idade. O paciente pode ser do sexo masculino ou feminino.

[0019] Como um segundo aspecto, um método de tratamento de dor e/ou mobilidade reduzida associada com uma perda de lubrificação e/ou a perda da integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura de colágeno que compreende a aplicação tópica de uma formulação vesicular que compreende um fosfolípido e um surfactante para a pele ao redor da estrutura de colágeno é fornecido.

[0020] A invenção também se refere a um método de tratamento de osteoartrite, síndrome do túnel carpal ou tendinite, compreendendo a aplicação tópica de uma formulação vesicular compreendendo um fosfolípido e um surfactante para a pele que circunda a estrutura de colágeno.

[0021] Todas as características do primeiro aspecto aplicam-se aos segundo e terceiro aspectos do invento, *mutatis mutandis*.

[0022] A Patente Americana No. 6.165.500 descreve uma preparação para a aplicação de agentes que são fornecidos com estruturas do tipo membrana que consiste de uma ou várias camadas de moléculas anfifílicas, ou uma substância carreadora de anfifílica, em particular para o transporte do agente para dentro e através de barreiras naturais, como pele e materiais semelhantes. Estas formulações Transferssomas™ consistem de um ou vários componentes, mais comumente uma mistura de substâncias básicas, uma ou várias substâncias e agentes ativos.

[0023] A Publicação do Pedido de Patente Americana No. US 2004/0071767 descreve formulações de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs) baseadas em agregados de complexos com pelo menos três componentes anfipáticos suspensos num meio farmacologicamente aceitável.

[0024] A Publicação do Pedido de Patente Americana No. 2004/0105881 descreve agregados superficiais estendidos, suspensos em um meio líquido adequado e que compreendem, pelo menos, três anfipáticos (componentes anfipáticos) e sendo capazes de melhorar o transporte de ativos através das barreiras semipermeáveis, tais como a pele, especialmente para a aplicação não invasiva de medicamentos *in vivo* por meio de penetração de barreira por tais agregados. A WO 2010/140061 descreve o uso de formulações vesiculares "vazias" para o tratamento da dor de tecidos profundos. A WO 2011/022707 descreve o uso das mesmas vesículas "vazias" para doenças

relacionadas com a deficiência de ácidos graxos e, *inter alia*, distúrbios relacionados com o tratamento da inflamação.

[0025] Nenhum destes documentos descreve ou ensina a utilização de formulações vesiculares para o tratamento de dor e/ou mobilidade reduzida causada por uma perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura de colágeno.

[0026] A citação de qualquer referência nesta seção do pedido não é uma admissão de que a referência é a técnica anterior do pedido. As publicações acima notadas são aqui incorporadas por referência na sua totalidade.

[0027] A presente invenção refere-se a uma formulação vesicular compreendendo um fosfolipídio e um surfactante para uso no tratamento da dor e/ou mobilidade reduzida associada com uma perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura de colágeno. As formulações vesiculares estão descritas em WO2011/022707 e WO2010/140061 e em todo esse pedido. A formulação pode ser um creme, loção, pomada, gel, solução, pulverização, lacas ou solução formadora de película.

[0028] A formulação vesicular não necessita de conter qualquer ingrediente farmacologicamente ativo conhecido. A formulação pode não conter qualquer ingrediente farmacologicamente ativo reconhecido na prevenção ou tratamento da dor, mobilidade reduzida ou inflamação.

[0029] A presente invenção também fornece um método de tratamento de dor e/ou mobilidade reduzida devido a uma perda de lubrificação e/ou a integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura de colágeno, o método compreendendo a administração tópica de uma formulação de acordo com a invenção na pele ao redor de uma estrutura de colágeno em um paciente com necessidade do mesmo.

[0030] A invenção abrange formulações vesiculares que compreendem um ou mais fosfolipídios e um ou mais surfactantes que são eficazes para a liberação de ácidos graxos e/ou fosfolipídios no tratamento da dor e/ou mobilidade reduzida causada por uma perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura de colágeno. Estas formulações vesiculares são adequadas para administração tópica.

[0031] As formulações da invenção são preferencialmente formuladas na ausência de qualquer agente farmacologicamente ativo, ou seja, qualquer agente farmacologicamente ativo não surfactante não lipídico. No entanto, pode ser possível incluir um agente ativo dentro da parede estrutural ou lúmen das vesículas da formulação. Tais agentes podem incluir um analgésico, um anti-inflamatório, um esteróide ou proteínas terapêuticas.

[0032] Um agente farmacologicamente ativo é aqui definido como um agente que tem atividade farmacológica, metabólica ou imunológica.

[0033] Apesar da falta de um agente farmacologicamente ativo reconhecido, as vesículas exercem um efeito terapêutico, ou seja, o tratamento de dor e/ou mobilidade reduzida associada com uma perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura de colágeno. Sem estar ligado a qualquer teoria, o requerente acredita que os próprios componentes das vesículas são responsáveis por este efeito.

[0034] A formulação vesicular para utilização na presente invenção pode consistir essencialmente de um ou mais fosfolipídios e um ou mais surfactantes, e um veículo farmacologicamente aceitável. A formulação vesicular para utilização de acordo com a invenção pode conter, opcionalmente, um ou mais dos seguintes ingredientes: co-solventes, agentes quelantes, tampões, antioxidantes, conservantes, microbicidas, emolientes, umectantes, lubrificantes e espessantes.

[0035] A formulação vesicular da invenção é capaz (sem se pretender estar ligado por teoria) de realizar a sua função através das propriedades únicas das vesículas multicamada, as vesículas bicamada, micelas ou de agregados compostos surfactante e lipídio ("vesículas"), como fosfatidilcolina de soja. A singularidade das vesículas deriva da inclusão na formulação de uma quantidade específica de surfactante, o que modifica a membrana de fosfolipídio, de tal forma que as vesículas resultantes estão num estado cristalino líquido permanente e, uma vez que o surfactante também confere

estabilidade à membrana, as vesículas são ultra-hidratadas, deformáveis e estáveis (tem rigidez reduzida sem quebrar). O surfactante pode ser não iônico.

[0036] A formulação vesicular contém vesículas suspensas num tampão aquoso que é aplicado topicamente. As vesículas são altamente hidrofílicas e esta propriedade, juntamente com a sua ultracapacidade de deformação, é a chave para a sua capacidade para ser transportada através da pele para dentro do tecido para lubrificar as estruturas de colágeno. Quando a formulação da invenção é aplicada à pele e deixa-se secar, a força de motriz de reidratação das vesículas combinada com a sua capacidade de deformação dá origem ao movimento das vesículas, para as áreas de maior teor de água sobre a e abaixo da barreira de permeabilidade da pele. Isso leva ao seu movimento através dos poros da pele e fendas intracelulares. A razão específica de lipídio:surfactante facilita a liberação transdérmica de vesículas.

[0037] Uma vez que eles passam através da pele, as vesículas da presente invenção (por vezes referidas como "Deformassomos") eventualmente apresentam-se como vesículas intactas. A eliminação eficaz de vesículas não ocorre via microvasculatura sanguínea cutânea (capilares), devido ao seu tamanho relativamente grande, mas há a hipótese de que elas são transportadas com o fluido intersticial para dentro de outras camadas de tecidos abaixo do local de aplicação via dérmica e/ou camadas mais profundas. Um número de estudos clínicos realizados com as vesículas da presente invenção marcadas com uma molécula (terbinafina) mostraram que as

vesículas não entraram no sistema vascular, porque, após a aplicação tópica, concentrações elevadas da molécula marcadora foram observadas localmente com absorção sistêmica mínima (igual ou perto do limite de detecção). Devido a natureza altamente deformável das vesículas, eles são capazes de penetrar no tecido da pele, através da cápsula sinovial ou outras estruturas contendo colágeno. Aqui, as vesículas se deformam em uma estrutura lamelar achatada para apresentar o grupo cabeça hidrofílica altamente hidratada de fosfolipídios para a superfície da estrutura de colágeno, que está dentro de uma junta na forma de cartilagem ou de um tendão ou ligamento, na superfície ou no interior de ossos, (como na síndrome do túnel carpal).

[0038] Mais uma vez, sem desejar estar ligada por teoria, a perda de lubrificação e/ou de integridade estrutural pode ser tratada pela substituição de componentes perdidos pela membrana. As vesículas da invenção podem ser capazes de reparar membranas protetoras ou sinovias em torno de uma estrutura de colágeno (como cartilagem ou tendões/ligamentos, respectivamente), fornecendo suporte estrutural para evitar mais perda de lubrificação, componentes estruturais ou de proteção ou fatores associado ao tendão/ligamento.

[0039] As vesículas de formulação vesicular para utilização na invenção são altamente hidratadas e são capazes de penetrar nas estruturas porosas colagenosas das articulações. Uma vez que ocupam a matriz extracelular as vesículas podem proporcionar a hidratação e suporte para o material colagenoso

restaurando, assim, a perda da integridade da junta em consequência de, por exemplo, OA.

[0040] A restauração da integridade estrutural da cartilagem e de outras estruturas colagenosas articulares podem reduzir sintomas, como dor ao restaurar a integridade das estruturas limite, como a membrana sinovial pode reduzir o derrame e edema articular posterior.

[0041] Além disso, as vesículas da presente invenção podem penetrar numa matriz colagenosa (por exemplo, a cobertura cartilaginosa de um osso longo) para fornecer uma nano-armação ou nano-suporte de apoio para a tal estrutura de colágeno que tenha perdido a sua integridade estrutural.

[0042] Numa concretização, a invenção fornece um pacote ou kit farmacêutico compreendendo um ou mais compartimentos cheios com a formulação da invenção, e instruções para a administração da formulação a um paciente ou indivíduo que dela necessite para o tratamento da dor e/ou da mobilidade reduzida associada com uma falta de lubrificação. Em várias formas, o compartimento compreende uma formulação formulada como suspensão, emulsão, gel, creme, loção, spray, solução formadora de película ou laca. A invenção fornece pacotes ou kits que podem ser usados em qualquer um dos métodos ou usos acima descritos.

[0043] Numa concretização, a invenção compreende um método para o tratamento de dor e/ou mobilidade reduzida associada

com a falta de lubrificação de estruturas de colágeno, onde as formulações vesiculares da invenção são administradas por via tópica ao longo de um período de uma semana ou mais, por exemplo, durante pelo menos cinco semanas, seis semanas, sete semanas, oito semanas, nove semanas, 10 semanas, 11 semanas ou 12 semanas, 16 semanas, 24 semanas, quatro meses, seis meses, oito meses, dez meses, um ano, dois ou mais anos, ou indefinidamente. A formulação pode ser administrada uma vez, duas vezes, três vezes ou mais por dia. Alternativamente, a formulação pode ser administrada em dias alternados, duas ou três vezes por semana, uma vez por semana ou com menos frequência, conforme necessário.

[0044] Numa forma, uma dose de 0,1 a 10 gramas da formulação da presente invenção é administrada ao paciente. A dose pode ser de 1 a 10 gramas, ou 1 a 5 gramas ou cerca de 1 gramas, 2 gramas, 3 gramas, 4 gramas, 5 gramas, 6 gramas, 7 gramas, 8 gramas, 9 gramas ou 10 gramas. Em algumas formas, a dose é medida como o peso total do Deformassomo. Em algumas formas, a dose é medida como o peso total do lipídio(s) e de surfactante(s) no Deformassomo. A dose pode ser administrada uma vez ou duas vezes por dia para o tratamento da dor associada com a perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema. A dose pode ser administrada uma vez, duas, três, quatro, cinco, seis, ou sete vezes por semana de acordo com a invenção. A dose pode ser administrada todos os dias, cada dois dias, ou duas a três vezes por semana de acordo com a invenção.

[0045] A formulação é aplicada topicamente sobre a pele que circunda a estrutura de colágeno, onde a dor é sentida pelo paciente. Por exemplo, quando a dor é articular e a mobilidade reduzida nas articulações é por rigidez, a pele ao redor da articulação do joelho, punho, ombro, tornozelo, quadril, cotovelo ou nas costas. Alternativamente, a formulação pode ser aplicada sobre a pele da canela, coxa, braço ou antebraço, e costas, etc, no caso de dor causada por tendinite. A formulação pode ser aplicada em qualquer superfície externa da pele.

[0046] Em algumas formas, o lipídio na composição farmacêutica é um fosfolipídio. Em algumas formas, o segundo lipídio é um lisofosfolipídio. Em algumas formas, o surfactante é um surfactante não iônico.

[0047] Em algumas formas, as composições das formas vesiculares da invenção ou de outros agregados superficiais estendidos (ESAs), onde as preparações vesiculares melhoraram a permeabilidade capilar através de barreiras semipermeável, como a pele. A adaptabilidade e a deformabilidade permite às vesículas penetrarem sob a pele no músculo e na própria junta, no entanto, o tamanho da vesícula impede a penetração no sistema vascular e, como resultado impede a liberação sistêmica. Apesar de não estarem limitadas a qualquer mecanismo de ação, as formulações da invenção são capazes de formar vesículas caracterizadas pela sua capacidade de deformação e/ou de adaptação. A adaptabilidade ou deformabilidade das vesículas pode ser determinada pela

capacidade das vesículas de penetrarem numa barreira com poros de diâmetro médio menor do que o diâmetro médio das vesículas antes da penetração. O diâmetro dos poros pode ser pelo menos 50% menor do que o diâmetro médio das vesículas.

[0048] Geralmente, a nomenclatura aqui utilizada e os procedimentos laboratoriais em química orgânica, química medicinal, farmacologia aqui descritos são bem conhecidos e comumente empregados na arte. A menos que definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm, geralmente, o mesmo significado que o normalmente entendido por um perito na arte à qual pertence esta publicação.

[0049] A invenção pode ser usada em qualquer animal que sofre de dor ou mobilidade reduzida causada por uma falta de lubrificação de uma estrutura de colágeno. Por exemplo, a invenção é útil para o tratamento de seres humanos, ou um animal doméstico (por exemplo, um gato, um cão ou um cavalo) ou um animal de agropecuária.

[0050] Como aqui utilizado, uma "quantidade suficiente", "quantidade eficaz para" ou uma "quantidade suficiente para" obter um resultado particular refere-se a uma quantidade da formulação da presente invenção que é efetiva para produzir um efeito desejado, que é, opcionalmente, um efeito terapêutico (isto é, por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz). Alternativamente referido, uma quantidade "terapeuticamente efetiva" é uma quantidade que proporciona

algum alívio, mitigação e/ou diminuição de pelo menos um sintoma clínico. Os sintomas clínicos associados com a doença que podem ser tratados pelos métodos da invenção são bem conhecidos pelos peritos na arte. Além disso, os peritos na arte irão considerar que os efeitos terapêuticos não necessitam de ser completos ou curativos, enquanto algum benefício é proporcionado para o indivíduo. Por exemplo, uma "quantidade suficiente" ou "uma quantidade suficiente para" pode ser uma quantidade que é eficaz para tratar os sintomas da dor associada com uma falta de lubrificação de uma estrutura de colágeno.

[0051] Como aqui utilizado, o termo "mobilidade reduzida" refere-se à mobilidade reduzida da articulação em relação a uma articulação saudável, quando a estrutura de colágeno está dentro de uma junção articulada. Isso também pode ser chamado de "rigidez articular". A invenção permite uma melhoria na mobilidade e rigidez de modo que é mais fácil mover a articulação afetada por uma perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema, mediante a administração da formulação vesicular. Assim, a função física de uma articulação é melhorada. A formulação vesicular para utilização de acordo com a invenção pode prevenir bloqueio articular ou travamento articular que podem ocorrer se a mobilidade reduzida não for tratada. Bloqueio articular ou travamento articular como usado aqui, significa a incapacidade de se mover ou dobrar a junta em questão. Onde a estrutura de colágeno é um tendão ou ligamento, a mobilidade reduzida pode também ser devido à dor ou desconforto associado com

tendinite, ou um ligamento, onde a dor não está localizada ou associada com uma articulação específica.

[0052] Como aqui utilizado, dor ou mobilidade reduzida devido a uma perda de lubrificação significa que a dor ou mobilidade reduzida está associada com o atrito dentro de uma articulação devido a uma degradação da cartilagem da articulação, ou fricção causada pela degradação do colágeno ou elementos de proteção/membranas de um tendão ou ligamento.

[0053] Tal como aqui utilizado, o termo "integridade estrutural" significa a integridade da cartilagem articular ou membranas sinoviais, ou membranas que circundam os tendões ou ligamentos. A perda de integridade estrutural é aqui usada para significar que a estrutura do colágeno para a qual este termo se refere foi comprometida, por exemplo, pela perda ou degradação de uma ou mais proteínas estruturais (como proteoglicano) ou a perda ou degradação de um ou mais componentes de membrana (tal como fosfolipídios). Quando se refere às articulações, a perda de integridade pode ser associada com a destruição de cartilagem, começando com a decomposição e liberação de proteoglicano, levando à destruição de colágeno do tipo II e a perda completa ou parcial da matriz cartilaginosa. Devido à natureza de crescimento lento da cartilagem, a degradação geralmente acontece a uma taxa superior, que leva a uma redução líquida de estruturas da cartilagem nas articulações afetadas. A formulação vesicular para uso de acordo com a presente invenção, portanto, permite que processo natural de cura do

corpo seja alcançado, fornecendo suporte a matriz cartilaginosa, impedindo uma maior degradação.

[0054] Edema como utilizado no contexto da presente invenção refere-se a edema através de derrame (extravazamento de fluido para o interior da articulação), que pode ocorrer quando a integridade estrutural da membrana sinovial está comprometida. O aumento do conteúdo de fluido da articulação aumenta a pressão hidrostática, levando à progressão de maiores danos à articulação.

[0055] Como aqui utilizados, os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento de" indicam que a gravidade da condição do sujeito é reduzida ou, pelo menos, parcialmente melhorada ou melhorada e/ou que algum alívio, mitigação ou diminuição em pelo menos um sintoma clínico é conseguido e/ou se houver uma inibição ou atraso na progressão da doença e/ou atraso na progressão do início da doença. Os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento de" também significam controle do estado da doença.

[0056] Como aqui utilizado, o termo "farmaceuticamente aceitável", quando utilizado em referência às formulações da presente invenção indica que uma formulação não resulta em níveis inaceitáveis de irritação no indivíduo a quem a formulação é administrada. De preferência, este nível será suficientemente baixo para fornecer uma formulação adequada para aprovação pelas autoridades reguladoras.

[0057] Como aqui utilizado no que diz respeito aos valores numéricos, o termo "cerca de" significa um intervalo em torno de um valor numérico no qual está incluído o que seria de esperar resultar do erro experimental normal em fazer uma medição. Por exemplo, em certos casos, o termo "cerca de", quando utilizado em conexão com um valor numérico particular significa  $\pm 20\%$ , a menos que especificamente indicado ser  $\pm 1\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$ , ou  $\pm 20\%$  do valor numérico.

[0058] O termo "alquil" refere-se a um radical linear ou ramificado de hidrocarboneto saturado monovalente, onde o alquil pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes Q tal como descrito aqui. O termo "alquil" abrange também tanto linear quanto ramificado, a menos que especificado de outra forma. Em certas formas, o grupo alquil é um radical hidrocarboneto saturado, monovalente, linear que tem de 1 a 20 ( $C_{1-20}$ ), de 1 a 15 ( $C_{1-15}$ ), de 1 a 12 ( $C_{1-12}$ ), de 1 a 10 ( $C_{1-10}$ ), ou de 1 a 6 ( $C_{1-6}$ ) átomos de carbono, ou um hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de 3 a 20 ( $C_{3-20}$ ), de 3-15 ( $C_{3-15}$ ), de 3-12 ( $C_{3-12}$ ), de 3 a 10 ( $C_{3-10}$ ), ou de 3-6 ( $C_{3-6}$ ) átomos de carbono. Como aqui utilizado, grupos alquil linear  $C_{1-6}$  e ramificado  $C_{3-6}$  também são referidas como "alquil de baixo peso molecular". Exemplos de grupos alquil incluem, mas não estão limitados a, metil, etil, propil (incluindo todas as formas isoméricas), n-propil, isopropil, butil (incluindo todas as formas isoméricas), n-butil, isobutil, sec-butil, t-butil, pentil (incluindo todas as formas isoméricas), e hexil (incluindo todas as formas isoméricas).

Por exemplo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear saturada monovalente com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto ramificado saturado monovalente de 3 a 6 átomos de carbono. Entende-se na técnica da química, que o uso de cadeias mais longas aqui descritas pode ser apropriado ou apropriado apenas em quantidades limitadas, dentro de uma molécula de modo que as propriedades da molécula resultante (como solubilidade) são apropriadas para a utilização. Desse modo, enquanto aqueles na arte podem usar os substituintes alquil de maior comprimento acima eles serão utilizados apenas quando apropriado para desempenhar a função desejada.

[0059] O termo "aril" refere-se a um grupo aromático monocíclico e/ou grupo aromático multicíclico monovalente que contém pelo menos um anel de hidrocarboneto aromático. Em certas formas, o aril tem de 6 a 20 (C<sub>6-20</sub>), de 6 a 15 (C<sub>6-15</sub>), ou de 6 e 10 (C<sub>6-10</sub>) átomos integrantes do anel. Em certas formas, o aril tem de 6 a 20 (C<sub>6-20</sub>), de 6 a 15 (C<sub>6-15</sub>), ou de 6 e 10 (C<sub>6-10</sub>) átomos integrantes do anel. Exemplos de grupos aril incluem, mas não estão limitados a, fenil, naftil, fluorenil, azulenil, antril, fenantril, pirenil, bifenil, e terfenil. Aril refere-se também a anéis bicíclicos ou tricíclicos de carbono, em que um dos anéis é aromático e os outros dos quais podem ser saturados, parcialmente insaturados, ou aromáticos, por exemplo, diidronaftil, indenil, indanil, tetrahidronaftil ou (tetralinil). Em certas formas, o aril pode também ser substituído opcionalmente com um ou mais substituintes Q como aqui descrito.

[0060] O termo "heteroaril" refere-se a um grupo aromático monocíclico e/ou um grupo aromático multicíclico, que contém pelo menos um anel aromático, onde pelo menos um anel aromático contém um ou mais heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S e N. Cada anel de um grupo heteroaril pode conter um ou dois átomos de O, um ou dois átomos de S, e/ou 1 a 4 átomos de N, desde que o número total de heteroátomos em cada anel seja quatro ou menos e cada anel contenha pelo menos um átomo de carbono. O heteroaril pode ser ligado à estrutura principal em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de um composto estável. Em certas formas, o heteroaril tem 5 a 20, de 5 a 15, ou de 5 a 10 átomos no anel. Exemplos de grupos heteroaril monocíclicos incluem, mas não estão limitados a, pirrolil, pirazolil, pirazolinil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, isotiazolil, furanil, tienil, oxadiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, e triazinil. Exemplos de grupos heteroaril bicíclicos incluem, mas não estão limitados a, indolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzotienil, quinolinil, tetra-hidroisoquinolinil, isoquinolinil, benzimidazolil, benzopiranyl, indolizininil, benzofuranil, isobenzofuranil, cromonil, coumarinil, cinolinil, quinoxalinil, indazolil, purinil, pirrolopiridinil, furopiridinil, ticipiridinil, diidroisoindolil, tetraidroquinolinil. Exemplos de grupos heteroaril tricíclicos incluem, mas não estão limitados a carbazolil, benzindolil, fenantrolinil, acridinil, fenantridinil e xantenil. Em certas

formas, o heteroaril também pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes Z, como aqui descrito.

[0061] O termo "alcenoil" como aqui utilizado refere-se a -C(0)-alcenil. O termo "alcenil" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado, que contém uma ou mais, numa forma, uma a cinco, duplas ligações carbono-carbono. O alcenil pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes Z, como aqui descrito. O termo "alcenil" também abrange radicais que têm configurações "cis" e "trans", ou, alternativamente, configurações "Z" e "E", como apreciado por peritos na arte. Como aqui utilizado, o termo "alcenil" engloba tanto alcenil linear quanto ramificado, a menos que especificado de outra forma. Por exemplo, alcenil C<sub>2-6</sub> refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente insaturado linear de 2 a 6 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. Em certas formas, o alcenil é um radical hidrocarboneto monovalente linear de 2 a 30 (C<sub>2-30</sub>), 2 a 24 (C<sub>2-24</sub>), 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), 2 a 12 (C<sub>2-12</sub>), 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>), ou de 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>) átomos de carbono, ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado de 3 a 30 (C<sub>3-30</sub>), 3 a 24 (C<sub>3-24</sub>), 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), 3 a 12 (C<sub>3-12</sub>), 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>), ou 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Exemplos de grupos alcenil incluem, mas não estão limitados a, etenil, propen-1-il, propen-2-il, alil, butenil e 4-metilbutenil. Em certas formas, o alcenoíl é monoalcenoíl, que contém uma ligação dupla carbono-carbono. Em certas formas, o alcenoil é dialcenoíl, que contém duas ligações duplas carbono-carbono. Em certas formas, o alcenoíl

é polialcenoíl, que contém mais que duas ligações duplas carbono-carbono.

[0062] O termo "heterociclil" ou "heterocíclico" refere-se a um sistema de anel monocíclico não aromático e/ou um sistema de anel multicíclico que contém pelo menos um anel não aromático, em que um ou mais dos átomos do anel não aromático são heteroátomos selecionados independentemente a partir de O, S, ou N; e os átomos restantes do anel são átomos de carbono. Em certas formas, o grupo heterociclil ou heterocíclico tem de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, ou de 5 a 6 átomos de anel. Em certas formas, o heterociclil é um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico, ou tetracíclico, o qual pode incluir um sistema de anel fundido ou em ponte, e em que os átomos de nitrogênio ou de enxofre podem ser opcionalmente oxidados, os átomos de nitrogênio podem estar opcionalmente quaternarizados, e alguns anéis podem ser parcialmente ou totalmente saturados ou aromáticos. O heterociclil pode estar ligado à estrutura principal em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de um composto estável. Exemplos de tais radicais heterocíclicos incluem, mas não estão limitados a, acridinil, azepinil, benzimidazolil, benzindolil, benzoisoxazolil, benzoisoxazinil, benzodioxanil, benzodioxolil, benzofuranonil, benzofuranil, benzonaftofuranil, benzopiranonil, benzopiranil, benztetrahidrofuranil, benztetrahidrotienil, benzotiadiazolil, benzotiazolil, benzotiofenil, benzotriazolil, benzotiopiranil, benzoxazinil, benzoxazolil, benzotiazolil, [beta]-carbolinil, carbazolil, cromanil, cromonil, cinolinil, cumarinil, decahidroisoquinolinil,

dibenzofuranil, dihidrobenzisotiazinil, dihidrobenzisoxazinil, dihidrofuril, dihidropiraniil, dioxolanil, dihidropirazinil, dihidropiridinil, dihidropirazolil, dihidropirimidinil, dihidropirrolil, dioxolanil, 1,4-ditianil, furanonil, furanil, imidazolidinil, imidazolinil, imidazolil, imidazopiridinil, imidazotiazolil, indazolil, indolinil, indolizinil, indolil, isobenzotetrahidrofuranil, isobenzotetrahidrotienil, isobenzotienil, isocromanil, isocumarinil, isoindolinil, isoindolil, isoquinolinil, isotiazolidinil, isotiazolil, isoxazolidinil, isoxazolil, morfolinil, naftiridinil, octahidroindolil, octahidroisoindolil, oxadiazolil, oxazolidinonil, oxazolidinil, oxazolopiridinil, oxazolil, oxiranil, perimidinil, fenantridinil, fenatrolinil, fenarsazinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, piperazinil, piperidinil, 4-piperidonil, pteridinil, purinil, pirazinil, pirazolidinil, pirazolil, piridazinil, piridinil, piridopiridinil, pirimidinil, pirrolidinil, pirrolinil, pirrolil, quinazolinil, quinolin, quinoxalinil, quinuclidinil, tetrahidrofuril, tetra furanil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidropiraniil, tetrahidrotienil, tetrazolil, tiadiazolopirimidinil, tiadiazolil, tiamorfolinil, tiazolidinil, tiazolil, tienil, triazinil, triazolil, e 1,3,5-tritianil. Em certas formas, o heterocíclico pode também ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes Z, como aqui descrito. O termo "halogênio", "halogeneto" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e/ou iodo.

[0063] O termo "opcionalmente substituído" pretende significar que um grupo, incluindo alquil, alcenil, alcinil,

cicloalquil, aril, aralquil, heteroaril, e heterociclil, pode ser substituído com um ou mais substituintes Z, em uma apresentação, um, dois, três ou quatro substituintes Z, onde cada Z é selecionado independentemente a partir do grupo consistindo de ciano, halo, oxo, nitro, alquil C<sub>1-6</sub>, haloalquil C<sub>1-6</sub>, alcenil C<sub>2-6</sub>, alcinil C<sub>2-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>, aril C<sub>6-14</sub>, aralquil C<sub>7-14</sub>, heteroaril, heterociclil, -C(0)R<sup>e</sup>, -C(0)OR<sup>e</sup>, -C(0)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(0)R<sup>e</sup>, -OC(0)OR<sup>e</sup>, -OC(0)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(0)R<sup>e</sup>, -OS(0)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(0)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(0)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(0)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(0)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(0)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(0)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(0)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(0)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(0)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(0)R<sup>e</sup>, e -S(0)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, e -S(0)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, onde cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, e R<sup>h</sup> é independentemente hidrogênio, alquil C<sub>1-6</sub>, alquenil C<sub>2-6</sub>, alquinil C<sub>2-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>, aril C<sub>6-14</sub>, C<sub>7-14</sub> aralquil, heteroaril, ou heterociclil; ou R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup> junto com o átomo de N ao qual estão ligados formando o heterociclil.

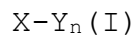
[0064] O termo "solvato" refere-se a um composto aqui fornecido ou um de seus sais, que inclui ainda uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de solvente ligado por forças intermoleculares não covalentes. Quando o solvente é água, o solvato é um hidrato.

[0065] De acordo com esta publicação, o termo "compreendendo" é inclusivo ou tem significado aberto e não exclui elementos adicionais não citados ou etapas do processo; o termo "consiste de" exclui qualquer elemento, etapa, ou ingrediente não especificado, e o termo "consistindo essencialmente de" exclui qualquer elemento, etapa, ou

ingrediente que altera materialmente uma característica básica da invenção.

[0066] Em algumas apresentações, a formulação da invenção aqui fornecida compreende pelo menos um lipídio, de preferência um fosfo ou sulfolipídio, pelo menos, um surfactante, preferencialmente um surfactante não iônico, opcionalmente em suspensão num meio farmacologicamente aceitável, de preferência uma solução aquosa, tendo preferencialmente um pH entre 3,5 e 9,0, de preferência de 4 a 7,5. A formulação da invenção pode conter, opcionalmente, tampões, antioxidantes, conservantes, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes, e/ou agentes espessantes. Em algumas apresentações, a formulação da invenção compreende uma mistura de mais de um lipídio, de preferência mais de um fosfolipídio. Em algumas apresentações, a formulação da presente invenção consiste essencialmente de pelo menos um lipídio, preferencialmente um fosfolipídio, pelo menos um surfactante, que pode ser um surfactante não iônico, um veículo farmacologicamente aceitável, e, opcionalmente, tampões, antioxidantes, conservantes, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes, e/ou agentes espessantes. Em algumas apresentações, a formulação da presente invenção consiste em, pelo menos, um lipídio, preferencialmente um fosfolipídio, pelo menos um surfactante, que pode ser um surfactante não iônico, um veículo farmacologicamente aceitável, e um ou mais dos seguintes: tampões, antioxidantes, conservantes, microbicidas, antimicrobianos, emolientes, co-solventes, e agentes espessantes.

[0067] No sentido da presente publicação, um "lipídio" é qualquer substância que tem propriedades similares ou semelhantes às de uma gordura. Como uma regra, ela tem um grupo apolar estendido (uma "cadeia", X) e geralmente tem também uma parte hidrófila polar, solúvel em água, o grupo "cabeça" (Y) e tem a fórmula básica I:

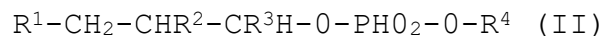


em que n é igual a ou maior do que zero.

[0068] Lipídios com n=0 são referidos como lipídios apolares e lipídios com n>1 são referidos como lipídios polares. Neste sentido, todas as substâncias anfifílicas, incluindo, mas não limitado a, glicerídeos glicerofosfolipídios, glicerofosfinolipídios, glicerofosfonolipídios, sulfolipídios, esfingolipídios, lipídios isoprenoides, esteroides ou esteróis e carboidratos contendo lipídios geralmente podem ser referidos como lipídios e estão incluídos como tal na presente publicação. Uma lista de lipídios relevantes e definições relacionados lipídios é fornecida na EP 0475 160 A1 (ver, por exemplo, p. 4, 1.8 a p.6, 1.3) e Patente Americana No. 6.165.500 (ver, por exemplo, col. 6, 1.10 a col. 7, 1.58), cada uma aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[0069] Um fosfolipídio em várias formas pode conter (1), um grupo derivado a partir de glicerol ou de uma esfingosina, (2) um grupo fosfato, e/ou (3) moléculas orgânicas simples como

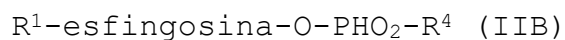
colina. Um fosfolipídio, como aqui utilizado, pode, por exemplo, ser um composto de Fórmula II:



onde  $R^1$  e  $R^2$  são hidrogênio, OH, um grupo alquil, uma cadeia alifática, uma cadeia alifático derivado de um ácido graxo ou um álcool graxo: desde que no entanto  $R^1$  e  $R^2$  não podem ser ambos hidrogênio, OH ou um grupo alquil C1-C3,; Em algumas apresentações  $R^1$  e  $R^2$  são, independentemente, uma cadeia alifática, na maioria das vezes derivadas de um ácido graxo ou um álcool graxo;  $R^3$  é geralmente um hidrogênio.

[0070] O grupo OH do fosfato é um radical hidroxil ou um ânion hidroxil (isto é, hidróxido), dependente do grau de ionização do grupo. Além disso,  $R^4$  pode ser um próton ou um grupo alquil de cadeia curta, substituído por um grupo alquilamônio de três cadeias curtas, como um grupo trimetilamônio, ou um grupo alquil de cadeia curta, amino-substituído, como um grupo 2-etiltrimetilamônio (colinil) ou o grupo alquil curto 2-dimetilamônio.

[0071] Um esfingofosfolipídio é, por exemplo, um composto de Fórmula IIB:



em que R<sup>1</sup> é um ácido graxo ligado através de uma ligação amida ao nitrogênio da esfingosina e R<sup>4</sup> tem os significados abaixo para a Fórmula II.

[0072] Um lipídio é de preferência uma substância de fórmulas II ou IIB, em que R<sup>1</sup> e/ou R<sup>2</sup> são acil ou alquil, n-hidroxiacil ou n-hidroxiálquil, mas também pode ser ramificada, com um ou mais grupos metil ligados em quase qualquer ponto da cadeia; geralmente, o grupo metil está próximo do final da cadeia (iso ou anteiso). Os radicais R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> podem ainda ser saturados ou insaturados (mono, di ou poli-insaturado). O R<sup>3</sup> é hidrogênio e R<sup>4</sup> é etil-2-trimetilamônio (o último corresponde ao grupo cabeça de fosfatidilcolina), etil-2-dimetilamônio, etil-2-metilamônio ou 2-aminoetil (correspondente ao grupo cabeça fosfatidil etanolamina). O R<sup>4</sup> pode também ser um próton (dando ácido fosfatídico), uma serina (dando fosfatidilserina), glicerol (dando fosfatidilglicerol), uma inositol (dando fosfatidilinositol), ou um grupo alquilamina (dando fosfatidiletanolamina no caso de uma etilamina), ao se escolher usar um glicerofosfolipídio de ocorrência natural. Caso contrário, qualquer outro éster fosfato suficientemente polar, tal que irá formar uma bicamada lipídica, pode ser considerado para preparar as formulações da publicação.

[0073] Um fosfolipídio é, por exemplo, um composto de Fórmula IIC, tal como descrito em WO2011/022707, onde R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são, independentemente, um grupo acil, grupo alquil, grupo n-hidroxiacil ou grupo n-hidroxiálquil, na maioria das vezes

derivadas de um ácido graxo ou um álcool graxo, onde  $R^1$  e  $R^2$  podem também ser ramificados, com um ou mais grupos metil ligados a quase qualquer ponto da cadeia: geralmente, o grupo metil está próximo do final da cadeia (iso ou anteiso), onde  $R^1$  e  $R^2$  não podem ser ambos hidrogênio, OH ou um grupo alquil C1-C3. Os radicais  $R^1$  e  $R^2$  podem ainda ser saturados ou insaturados, (mono, di ou poli-insaturado). O  $R^3$  geralmente é um hidrogênio. O grupo OH do fosfato é um radical hidroxil ou um ânion hidroxil (isto é, hidróxido), dependendo do grau de ionização do grupo. Além disso, R pode ser um próton ou um grupo alquil de cadeia curta, substituído por um grupo alquil de três cadeias curtas, como um grupo trimetilamônio, ou um grupo alquil de cadeia curta amino-substituído, como um grupo etil-2-trimetilamônio (colinil) ou um grupo alquil curto 2-dimetilamônio. O  $R^4$  pode ser o etil-2-trimetilamônio (o último corresponde ao grupo cabeça de fosfatidil colina), etil-2-dimetilamônio, etil-2-metilamônio ou 2-aminoetil (correspondente ao grupo cabeça fosfatidil etanolamina). O  $R^4$  pode também ser um próton (dando ácido fosfatídico), uma serina (dando fosfatidilserina), um glicerol (dando fosfatidilglicerol), uma inositol (dando fosfatidilinositol), ou um grupo alquil (dando fosfatidiletanolamina no caso de uma etilamina), ao se escolher usar um glicerofosfolipídio de ocorrência natural. Caso contrário, qualquer outro éster fosfato suficientemente polar, tal que irá formar uma camada dupla de lipídio pode ser considerado para preparar as formulações da publicação.

[0074] A Tabela 1 lista os fosfolipídios preferidos de acordo com uma forma da publicação.

Tabela 1:

Bequen(o)il
Eruca(o)il
Araquin(o)il
Gadolen(o)il
Araquindon(o)il
Ole(o)il
Stear(o)il
Linol(o)il
Linole(n/o)il
Palmitole(o)il
Palmit(o)il
Mirist(o)il
Laur(o)il
Capr(o)il

[0075] Os lipídios preferidos no contexto da presente publicação são neutros e estáveis, formam bicamadas bem hidratadas; fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e esfingomielinas são os representantes mais proeminentes desses lipídios. Qualquer um deles pode ter cadeias, conforme listado na Tabela 1; aquelas que formam bicamadas de fase fluida, onde as cadeias de lipídios estão em estado desordenado, são preferidas.

[0076] Os lipídios diferente negativamente carregado, isto é, aniônicos, podem também ser incorporados em bicamadas

lipídicas vesiculares. Exemplos atrativos desses lipídios carregados são fosfatidilgliceróis, fosfatidilinositois e, pouco menos preferido, ácido fosfatídico (e seu éster alquil) ou fosfatidilserina. Será compreendido por qualquer perito na arte que é menos recomendável fazer vesículas apenas a partir de lipídios carregados que utilizá-los em combinação com componente(s) bicamada eletro-neutra. No caso do uso de lipídios com carga, a composição de tampão e/ou o pH deve ser selecionado com cuidado, de modo a assegurar o grau desejado de ionização do grupo cabeça do lipídio e/ou o grau desejado de interação eletrostática entre o fármaco opostamente carregado e as moléculas lipídicas. Além disso, como com os lipídios neutros, os componentes lipídicos carregados da bicamada podem, em princípio, ter qualquer uma das cadeias dos fosfolipídios como listado na Tabela 1. As cadeias que formam bicamadas lipídicas de fase fluida são claramente preferidas, no entanto, tanto devido ao papel de aumentar a adaptabilidade da vesícula pelo aumento da fluidez da cadeia de gorduras quanto por a uma melhor capacidade dos lipídios em fase fluida de se misturar entre si.

[0077] A cadeia derivada de ácido graxo ou álcool graxo de um lipídio é tipicamente selecionada entre os tipos básicos de cadeia alifática abaixo:

Dodecanoico	Cis-9-Tetradecanoico	10-cis,13-cis-Hexadecadienoico
Tridecanoico	Cis-7-Hexadecanoico	7-cis,10-cis-Hexadecandienoico
Tetradecanoico	Cis-9-Hexadecanoico	7-cis,10-cis,13-cis-

		Hexadecatrienoico
Pentadecanoico	Cis-9-Octadecanoico	12-cis,15-cis- Octadecadienoico
Hexadecanoico	cis-11- Octadecanoico	Trans-10,trans-12- Octadecadienoico
Heptadecanoico	Cis-11-Eicosanoico	9-cis,12-cis,15-cis- octadecatrienoico
Octadecanoico	cis-14-Eicosanoicos	6-cis,9-cis,12-cis Octadecatrienoico
Nonadecanoico	Cis-13-Docosanoico	9-cis,11-trans,13- trans-Octadecatrienóico
Eicosanoico	Cis-15- Tetracosanoico	8-trans,10-trans,12- cis-octadecatrienoico
Heneicosanoico	trans-3- Hexadecanoico	6,9,12,15- Octadecatetraenoico
Docosanoico	tans-9- Octadecanoico	3,6,9,12- Octadecatetraenoico
Tricosanoico	Trans-11- Octadecanoico	3,6,9,12,15- Octadecapentaenoico
Tetracosanoico		14-cis,17-cis- Eicosadienoico
		11-cis,14-cis- Eicosadienoico
		8-cis,11-cis-14-cis- Eicosadienoico
		8-cis,11-cis-14-cis- Eicosadienóico
		5,8,11-all-cis- Eicosatrienoico

		5,8,11;14-all-cis- Eicosatrienoico
		8,11,14,17-all-cis- Eicosatetraenoico
		5,8,11,14,17-all-cis- Eicosatetraenoico
		13,16-Docosadienoico
		13,16,19-Docosadienoico
		10,13,16-Docosadienoico
		7,10,13,16- Docosadienoico
		4,7,10,13,16- Docosadienoico
		4,7,10,13,16,19- Docosadienoico

[0078] Outras combinações de ligação dupla ou posições são possíveis também.

[0079] Resíduos graxos adequados podem, também, ser ramificados, por exemplo, podem conter um grupo metil em uma posição iso ou anteiso da cadeia do ácido graxo, ou então mais para o meio da cadeia, como no ácido 10-R-metiloctadecanoico ou cadeia tuberculoesteárico. Relativamente importante entre os ácidos graxos de cadeia ramificada estão também os isoprenoides, muitos dos quais são derivados do 3,7,11,15-tetrametilhexadec-trans-2-en-1-ol, a porção do álcool alifático da clorofila. Exemplos incluem o ácido 5,9,13,17-tetrametiloctadecanoico e especialmente 3,7,11,15-

tetrametilhexadecanoico (fitânico) e o ácido 2,6,10,14-tetrametilpentadecanoico (pristânico). Uma boa fonte do ácido 4,8,12-trimetiltridecanoico são organismos marinhos. A combinação de ligações duplas e cadeias laterais em um resíduo graxo também é possível.

[0080] Alternativamente, os resíduos graxos adequados podem transportar um ou alguns grupos oxí ou cíclicos, especialmente no meio ou no final de uma cadeia. Os mais proeminentes entre os últimos ácidos graxos alicíclicos, estão aqueles que compreendem um anel ciclopropano (e, por vezes, ciclopropano), mas os anéis ciclohexil e cicloheptil podem também ser encontrados e podem ser úteis para os propósitos desta publicação. Ácidos graxos 2-(D)-hidroxí são mais onipresente do que ácidos graxos alicíclicos, e também são componentes importantes dos esfingolipídios. Também interessantes são os ácidos 15-hidroxí-hexadecanoico e 17-hidroxí-octadecanoico, e talvez o 9-hidroxí-trans-octadeca-10,trans-12-dienoico (dimorfecólico) e 13-hidroxí-octadeca-cis-9,trans-11-dienoico (coriólico). Indiscutivelmente, o mais proeminente ácido hidroxí-graxo em uso farmacêutico é o ácido ricinoleico, (D-9-hidroxí-12-cis-octadec-enoico, que compreende até 90% de óleo de rícino, que também é utilizado frequentemente na forma hidrogenada. Ácidos graxos epóxi-, metoxi-, e furanoide- são de interesse prático limitado apenas no contexto da presente publicação.

[0081] De um modo geral, a insaturação, ramificação ou qualquer outro tipo de derivação de um ácido graxo é mais

compatível com a intenção da presente publicação do local da modificação ser na parte do meio ou terminal de uma cadeia de ácido graxo. Os ácidos graxos insaturados cis também são mais preferíveis do que os ácidos graxos insaturados trans e os radicais graxos com menor número de ligações duplas são preferidas em relação aqueles com ligações duplas múltiplas, devido à sensibilidade à oxidação destas últimas. Além disso, lipídios de cadeias simétricas são geralmente mais adequados que lipídios de cadeias assimétricas. Um lipídio preferido da Fórmula II é, por exemplo, uma fosfatidilcolina natural, que costuma ser chamada de lecitina. Ele pode ser obtido a partir do ovo (rico em ácido palmítico C16:0, e oleico C18:1, mas também compreende o esteárico C18:0, o palmitoléico C16:1, linolênico, C18:2, e o araquidônico, C20:4(M, radicais), óleo de soja (rico em insaturados de cadeia C18, mas também contém algum radical palmítico, entre alguns outros), coco (rico em cadeias saturadas), azeitonas (ricas em cadeias monoinsaturadas), açafrão (açafrão) e girassóis (rica em ácido linoleico n-6), linhaça (rica em ácido linolênico n-3), a partir de gordura de baleia (rico em monoinsaturados de cadeia n-3), de primrose ou (rica em cadeias n-3). As fosfatidil etanolaminas naturais preferidas, (comumente chamadas cefalinas) são frequentemente originadas de ovo ou soja. As esfingomielinas preferidas de origem biológica são tipicamente preparadas a partir de ovos ou de tecido cerebral. As fosfatidilserinas preferidas também originam tipicamente a partir de material cerebral enquanto fosfatidilglicerol é preferencialmente extraído a partir de bactérias, como *E. coli*, ou então preparado por meio de transfosfatidilação,

usando fosfolipase D, partindo de uma fosfatidilcolina natural. Os fosfatidilinositóis preferencialmente utilizados são isolados a partir de fosfolipídios comerciais de soja ou extratos de fígado bovino. O preferido é o ácido fosfatídico é extraído de qualquer uma das fontes mencionadas, ou preparado utilizando uma fosfolipase D a partir de uma fosfatidilcolina adequada.

[0082] Além disso, fosfatidilcolinas sintéticas ( $R^4$  na Fórmula II corresponde a etil-2-trimetilamônio), e  $R^1$  e  $R^2$  são cadeias alifáticas, como definido no parágrafo anterior, com 12 a 30 átomos de carbono, de preferência com 14 a 22 átomos de carbono, e ainda mais preferido com 16 a 20 átomos de carbono, sob a condição de que as cadeias devam ser escolhidas de modo a assegurar que os ESAs resultantes compreendem bicamadas lipídicas fluídas. Isto normalmente significa a utilização de cadeias saturadas relativamente mais curtas e cadeias insaturadas relativamente mais longas. Esfingomielinas sintéticas ( $R^4$  na Fórmula IIB corresponde a etil-2-trimetilamônio), e  $R^1$  é uma cadeia alifática, como definido no parágrafo anterior, com 10 a 20 átomos de carbono, de preferência com 10 a 14 átomos de carbono por cadeia completamente saturada e com 16-20 átomos de carbono por cadeia insaturada.

[0083] Fosfatidil etanolaminas sintéticas ( $R^4$  é 2-aminoetil), ácidos fosfatídicos sintéticos ( $R^4$  é um próton) ou seu éster ( $R^4$  corresponde, por exemplo, a um grupo alquil de cadeia curta, tais como metil ou etil), fosfatidil serinas sintéticas ( $R^4$  é L- ou D-serina), ou fosfatidil (poli)álcoois

sintéticos, como o fosfatidil inositol, a fosfatidil glicerol ( $R^4$  é L- ou D-glicerol) são preferidos como lipídios, onde  $R^1$  e  $R^2$  são resíduos graxos de tipo e comprimento idênticos ou moderadamente diferentes, especialmente como indicado nas tabelas correspondentes dadas anteriormente no texto. Além disso,  $R^1$  pode representar alcenil e  $R^2$  grupos hidroxialquil idênticos, tais como tetradecilhidroxi e hexadecilhidroxi, por exemplo, em ditetradecil ou dihexadecilfosfatidil colina ou etanolamina,  $R^2$  pode representar alcenil e  $R^2$  hidroxiacil, tal como um plasmalogênio ( $R^4$  etiltrimetilamônio), ou  $R^1$  pode ser acil, como lauril, miristoil ou palmitoil e  $R^2$  pode representar hidroxil como, por exemplo, lisofosfatidil colinas lisofosfatidil gliceróis ou lisofosfatidil etanolamina naturais ou sintéticas, como 1-miristoil ou 1-palmitoil lisofosfatidil colina ou -fosfatidiletanolamina; frequentemente,  $R^3$  representa um hidrogênio.

[0084] Um lipídio da Fórmula IIB também é um lipídio adequado no sentido da presente publicação. Na Fórmula IIB,  $n=1$ ,  $R^1$  é um grupo alcenil.  $R^2$  é um grupo acilamida.  $R^3$  é um hidrogênio e  $R^4$  representa etil-2-trimetilamônio (grupo colina). Tal lipídio é conhecido sob o nome de esfingomielina.

[0085] Os lipídios adequados são, além disso, um análogo de lisofosfatidil colina, tal como 1-lauroil-1,3-dihidroxiopropano-3-fosforil colina, um monoglicerídio, como mono-oleína ou monomiristina, um cerebrosídeo, polihexosídeo ceramida, sulfatídeo, esfingoplasmalogênio, um gangliosídeo ou um glicerídio, que não contém um grupo fosforil, fosfono ou

fosfino livre ou esterificado na posição 3. Um exemplo de tal glicerídio é o diacilglicerídio 1-alcenil-1-hidroxi-2-acil glicerídio com quaisquer grupos de acil ou alcenil, onde o grupo 3-hidroxi é eterificado por um dos grupos de carboidratos nomeados, por exemplo, por um grupo galactosil, como a monogalactosil glicerina.

[0086] Os lipídios com desejáveis propriedades de grupo cabeça ou de cadeia também podem ser formados por meios bioquímicos, por exemplo, por meio de fosfolipases (tais como a fosfolipase A1, A2, B, C e, em particular, D), desaturases, elongases, acil transferases, etc., a partir de precursores naturais ou sintéticos.

[0087] Além disso, um lipídio adequado é qualquer um, que está contido em membranas biológicas e pode ser extraído com a ajuda de solventes orgânicos apolares, como o clorofórmio. Além dos lipídios já mencionados, esses lipídios também incluem, por exemplo, esteroides, como estradiol, ou esteróis, como o colesterol, beta-sitosterol, desmosterol, 7-ceto-colesterol ou beta-colestanol, vitaminas lipossolúveis, como retinoides, vitaminas, como vitamina A1 ou A2, a vitamina E, vitamina K, tais como a vitamina K1 ou K2 ou vitamina D1 ou D3, etc.

[0088] Os componentes anfifílicos menos solúveis compreendem ou compreendem de preferência um lipídio sintético, tal como miristoleoil, palmitoleoil, petroselinil, petroselaidil, oleoil, elaidil, cis ou trans-vacenoil, linolil, linolenil, linolaidil, octadecatetraenoil, gondoil, eicosaenoil,

eicosadienoil, eicosatrienoil, araquidoil, cis ou trans-docosaenoil, docosadienoil, docosatrienoil, docosatetraenoil, lauroil, tridecanoil, miristoil, pentadecanoil, palmitoil, heptadecanoil, estearoil ou nonadecanoil, glicerofosfolipídio e derivados correspondentes com cadeias ramificadas ou um dialquil ou esfingosina derivado correspondente, glicolipídio ou outro diacil ou dialquil lipídio.

[0089] O(s) componente(s) anfifílico(s) mais solúvel(is) é/são frequentemente derivados de componentes menos solúveis listados acima e, para aumentar a solubilidade, substituídos e/ou complexados e/ou associados com um substituinte ou vários butanoil, pentanoil, hexanoil, heptanoil, octanoil, nonanoil, decanoil e undecanoil, mutuamente independentes, substituintes selecionados ou com um material distinto para melhorar a solubilidade.

[0090] Um lipídio adicional adequado é um derivado diacil- ou dialquil-glicerofosfoeta-nolamina azo polietoxileno, um didecanoilfosfatidil colina diacilfosfoolligomaltobionamida.

[0091] Em certas formas, a quantidade de lipídio na formulação é de cerca de 1% a cerca de 12%, cerca de 1% a cerca de 10%, cerca de 1% a cerca de 4%, cerca de 4% a cerca de 7% ou cerca de 7% de cerca de 10% em peso. Numa forma específica, o lipídio é um fosfolipídio. Numa outra forma específica, o fosfolipídio é uma fosfatidilcolina.

[0092] Em algumas concretizações, o lipídio na formulação não apresenta um alquil lisofosfolipídio. Em algumas concretizações, o lipídio na formulação não inclui um polienoilfosfatidilcolina.

[0093] O termo "surfactante" tem o seu significado usual. Uma lista de surfactantes relevantes e definições relacionadas com surfactantes é fornecida na EP 0 475 160 A1 (ver, por exemplo, p.6, 1.5 a p.14, 1.17) e Patente Americana No. 6.165.500 (ver, e.g., Col.7, 1.60 a col.19, 1.64), cada uma aqui incorporada por referência na sua totalidade, e em manuais farmacêuticos de surfactantes adequados, tais como Manual de Surfactantes industriais ou Farmacopoeia Americana, Pharm. Eu. Em algumas apresentações, os surfactantes são aqueles descritos nas Tabelas 1-18 da Publicação de Pedido de Patente US No. 2002/0012680 A1 publicada em 31 de janeiro de 2002, cuja publicação é aqui incorporada por referência na sua totalidade. A lista a seguir, portanto, só oferece uma seleção, que não é de nenhuma maneira completa ou exclusiva, de várias classes de surfactantes que são particularmente comuns ou úteis em conjunto com o presente pedido de patente. Os surfactantes preferidos para serem utilizados de acordo com a publicação incluem aqueles com um HLB maior do que 12. A lista inclui ácidos graxos ionizados de cadeia longa ou alcoóis graxos de cadeia longa, sais graxos de amônio de cadeia longa, como alquil- ou alcenoil-trimetil-, dimetil- e os sais de metil-amônio, sais de alquil ou alcenoil-sulfatos, dimetil-aminóxidos graxos de cadeia longa, tais como alquil- ou dimetil-alcenoil, aminóxidos graxos de cadeia longa, por

exemplo, alcanoil, dimetil-aminóxidos e especialmente dodecil dimetil-aminóxido, cadeia graxa longa, por exemplo alquil-N-metilglucamidas e alcanoil-N-metilglucamidas, tais como MEGA-8, MEGA-9 e MEGA-10, N,N-dimetilglicinas graxas de cadeias N-longas, por exemplo, N-alquil N,N-dimetilglicinas, 3-(cadeia-dimetilamônio graxa longa)-alcano- sulfonatos, por exemplo, 3-(aciidimetilammônio)-alcanosulfonatos, sais derivados de sulfossuccinato de cadeia graxa longa, como o sal bis(2-etilalquil) sulfossuccinato, sulfobetainas de cadeia graxa longa, por exemplo acil-sulfobetainas, betainas graxas de cadeia longa, tais como o EMPIGEN BB ou ZWITTERGENT-3-16, -3-14, -3-12, -3-10, ou -3-8, ou éteres polietileno-glicol ou acilfenil-glicol, especialmente o nonaetileno-glicol-octilfenil éter, éteres polietilenos de cadeia longa especialmente éteres de polietileno-acil, como nonaetileno-decil éter, nonaetileno-dodecil éter ou octaetileno-dodecil éter, polietilenoglicol-isoacil éteres, como octaetilenoglicol-isotridecil éter, os ésteres de polietilenoglicol-sorbitano-de cadeia longa, por exemplo ésteres de sorbitano polietilenoglicol-acil e especialmente o polioxietileno-monolaurato (p.ex. Polissorbato 20 ou Tween 20), polioxietileno-sorbitano-monoleato (por exemplo, Polissorbato 80 ou Tween 80), polioxietileno-sorbitano-monolauroleilato, polioxietileno - sorbitano- monopetroselinato, polioxietileno -sorbitano- monoelaidato, polioxietileno - sorbitano-miristoleilato, polioxietileno sorbitano-palmitoleinilato, polioxietileno- etroselinilato sorbitano-p, os éteres de polihidroxietileno-de cadeia longa, por exemplo, éteres polihidroxietileno-acil, tais como os éteres

polihidroxi-etileno-lauril, éteres polihidroxi-etileno-miristoil, éteres polihidroxi-etileno-cetilstearyl, éteres polihidroxi-etileno-palmitil, éteres polihidroxi-etileno-oleoil, éteres polihidroxi-etileno-palmitoleoil, polihidroxi-etileno-linoleil, polihidroxi-etileno-4, ou 6, ou 8, ou 10, ou 12-lauril, miristoil, palmitoil, palmitoleil, oleoil ou linoeil éteres (série Brij), ou os ésteres correspondentes, polihidroxi-etileno-laurato, -miristato, -palmitato, -estearato ou -oleato, especialmente polihidroxi-etileno-8-estearato (Myrj 45) e polihidroxi-etileno-8-oleato, óleo de rícino polietoxilado 40 (Cremophor EL), sorbitano-mono de cadeia longa, por exemplo alquilato (séries Arlacel ou Span), especialmente sorbitano-monolaurato (Arlacel 20, Span 20), cadeia longa, por exemplo acil-N-metilglucamidas, alcanoil-N-metilglucamidas, especialmente decanoil-N-metilglucamida, dodecanoil-N-metilglucamida, sulfatos de cadeia longa, por exemplo alquil-sulfatos, sais de alquil sulfato, como lauril-sulfato (SDS), oleoil-sulfato; tioglucosídeos de cadeia longa, tais como alquiltioglucosídeos e especialmente heptil-, octil- e nonil-beta-D-tioglucopiranosídeo; derivados de cadeia longa de vários carboidratos, tais como pentoses, hexoses e dissacarídeos, especialmente alquil-glicosídeos e maltosídeos, tais como hexil-, heptil-, octil-, nonilfenol e decil-beta-D-glicopiranosídeo ou maltopiranosídeo D; adicionalmente um sal, especialmente um sal de sódio, de colato, desoxicolato, glicocolato, glicodeoxicolato, taurodesoxicolato, taurocolato, um sal de ácido graxo, especialmente oleato, elaidato, linoleato, laurato, ou miristato, na maioria das vezes na forma de sódio, lisofosfolipídios, ácido n-octadecileno-

glicerofosfatídico, octadecileno-fosforilglicerol, octadecileno-fosforilserina, ácidos glicero-fosfatídico de cadeia n-longa, tais como os ácidos n-ácil-glicero-fosfatídico, especialmente ácidos glicero-fosfatídico, ácido lauril-oleoil-glicerofosfatídico, cadeia n-longa de fosforil glicerol, tal como n-ácil-fosforilglicerol, especialmente lauril-, miristoil-, oleoil- ou palmitoeloil-fosforilglicerol, fosforilserina de cadeia n-longa, tal como n-ácil-fosforilserina, especialmente lauril-, miristoil-, oleoil- palmitoeloil-fosforilserina, ácido n-tetradecil-glicerofosfatídico, n-tetradecil-fosforilglicerol, n-tetradecil-fosforilserina, correspondente-, elaidoil-, vaccenil-lisofosfolípidos, fosfolípidios de cadeia curta correspondentes, bem como todas superfícies ativas e, portanto, polipeptídeos desestabilizadores de membrana. Cadeias de surfactantes são geralmente escolhidas para estar em um estado fluido ou pelo menos para ser compatível com a manutenção do estado fluido em agregados transportadores.

[0094] Em certas concretizações, o surfactante é um surfactante não iônico. O surfactante pode estar presente na formulação em cerca de 0,1 a 5%, cerca de 0,2% a cerca de 10%, cerca de 1% a cerca de 10%, cerca de 1% a cerca de 7% ou cerca de 2% a 5% em peso. Em certas formas, o surfactante não iônico é selecionado a partir do grupo que consiste de: sorbitanos polioxietileno (surfactantes polisorbatos), estearatos polihidroxietileno ou lauriléteres polihidroxietileno (surfactantes Brij). Numa forma específica, o surfactante é um mono-oleato de polioxietileno-sorbitano (por exemplo,

polissorbato 80 ou Tween 80) ou Tween 20, 40 ou 60. Em certas formas, o polisorbato pode ter qualquer cadeia com 12 a 20 átomos de carbono. Em certas formas, o polisorbato é fluido na formulação, que podem conter uma ou mais ligações duplas, ramificações ou grupos cíclicos.

[0095] Em algumas apresentações, as formulações da presente invenção compreendem apenas um lipídio e apenas um surfactante. Em outras formas, as formulações da invenção compreendem mais do que um lipídio e apenas um surfactante, por exemplo, dois, três, quatro, ou mais lipídios e um surfactante. Em outras formas, as formulações da presente invenção compreendem apenas um lipídio e mais do que um surfactante, por exemplo, dois, três, quatro ou mais surfactantes e um lipídio.

[0096] As formulações da invenção podem ter uma gama de razões lipídio:surfactante. As razões podem ser expressas em termos molares (mol de lipídio/mol de surfactante). A razão molar de lipídio/surfactante nas formulações pode ser de cerca de 1:3 até cerca de 30:1, a partir de cerca de 1:2 a cerca de 30:1, a partir de cerca de 1:1 a cerca de 30:1, a partir de cerca de 2:1 a cerca de 20:1, a partir de cerca de 5:1 a cerca de 30:1, a partir de cerca de 10:1 a cerca de 30:1, a partir de cerca de 15:1 a cerca de 30:1, ou desde cerca de 20:1 a cerca de 30:1. Em certas formas, a razão molar de lipídio/surfactante nas formulações da invenção pode ser desde cerca de 1:2 a cerca de 10:1. Em certas formas, a razão é de cerca de 1:1 a cerca de 2:1, a partir de cerca de 2:1 a cerca de 3:1, a partir de cerca de 3:1 a cerca de 4:1, desde cerca

de 4:1 a cerca de 5:1 ou de cerca de 5:1 a cerca de 10:1. Em certas formas, a razão molar é de cerca de 10:1 a cerca de 30:1, a partir de cerca de 10:1 a cerca de 20:1, a partir de cerca de 10:1 a cerca de 25:1, e de cerca de 20:1 a cerca de 25:1. Em formas específicas, a razão lipídio/surfactante é de cerca de 1,0:1,0, cerca de 1,25:1,0, cerca de 1,5/1,0, de cerca de 1,75/1,0, cerca de 2,0/1,0, cerca de 2,5/1,0, cerca de 3,0/1,0 ou cerca de 4,0/1,0. As formulações da invenção podem também ter diferentes quantidades totais dos seguintes componentes: lipídios surfactantes combinados (TA). A quantidade de TA pode ser expressa em termos de percentagem em peso da composição total. Numa forma, a TA é a partir de cerca de 1% a cerca de 40%, cerca de 5% a cerca de 30%, cerca de 7,5% a cerca de 15%, cerca de 6% a cerca de 14%, a cerca de 8% a cerca de 12%, cerca de 5% a cerca de 10%, cerca de 10% a cerca de 20% ou cerca de 20% a cerca de 30%. Em formas específicas, a TA é de 6%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 15% ou 20%.

[0097] Intervalos selecionados, para as quantidades totais de lipídio e razões lipídio/surfactante (mol/mol), para as formulações da presente invenção são descritos na Tabela seguinte:

[0098] Tabela 2: Quantidade total e razões lipídio/surfactante.

<b>TA (e surfactante) (%)</b>	<b>Lipídio/Surfactante (mol/mol)</b>
5 a 10	1,0 a 1,25
5 a 10	1,25 a 1,72
5 a 10	1,75 a 2,25

5 a 10	2,25 a 3,00
5 a 10	3,00 a 4,00
5 a 10	4,00 a 8,00
5 a 10	10,00 a 13,00
5 a 10	15,00 a 20,00
5 a 10	20,00 a 22,00
5 a 10	22,00 a 25,00
10 a 20	1,0 a 1,25
10 a 20	1,25 a 1,72
10 a 20	1,75 a 2,25
10 a 20	2,25 a 3,00
10 a 20	3,00 a 4,00
10 a 20	4,00 a 8,00
10 a 20	10,00 a 13,00
10 a 20	15,00 a 20,00
10 a 20	20,00 a 22,00
10 a 20	22,00 a 25,00

[0099] As formulações da presente invenção não apresentam um agente farmacologicamente ativo que tenha recebido aprovação regulatória para comercialização ou em qualquer país para o tratamento da rosácea.

[0100] As formulações da invenção podem conter, opcionalmente, um ou mais dos seguintes ingredientes: co-solventes, agentes quelantes, tampões, antioxidantes, conservantes, microbicidas, emolientes, umectantes, lubrificantes e agentes espessantes. As quantidades preferidas de componentes opcionais são descritos a seguir.

[0101] As quantidades preferidas de componentes opcionais são descritos a seguir.

	Molar (M) ou	Rel p%*
Antioxidante:		
<i>Primário:</i>		
Butilhidroxianisol, BHA		0,1-8
Butilhidroxitolueno, BHT		0,1-4
Timol		0,1-1
Metabissulfito	1-5mM	
Bissulfito	1-5mM	
Tioureia (PM = 76,12)	1-10mM	
Monotioglicerol (PM = 108,16)	1-20mM	
Propil-galato (PM = 212,2)		0,02-0,2
Ascorbato (PM = 175,3 <sup>+</sup> íon)	1-10mM	
Palmitil-ascorbato		0,01-1
Tocoferol-PEG		0,5-5
<i>Secundário (quelante)</i>		
EDTA (MW = 292)	1-10mM	
EGTA (MW = 380,35)	1-10mM	
Desferal (PM = 656,79)	0,1 -5mm	
<i>Tampão</i>		
Acetato	30-150mM	
Fosfato	10-50mM	
Trietanolamina	30-150mM	

\* Como uma percentagem da quantidade total de lípido

[0102] As formulações da invenção podem incluir um tampão para ajustar o pH da solução aquosa que varia de pH 3,5 a pH 9, de pH 4 a pH 7,5, ou pH 6 a pH 7. Exemplos de tampões incluem, mas não estão limitados a tampões acetato, tampões de lactato, tampões fosfato e tampões de propionato.

[0103] As formulações da invenção são tipicamente formuladas em meio aquoso. As formulações podem ser formuladas com ou sem co-solventes, tais como alcoóis inferiores.

[0104] Um agente "microbicida" ou "antimicrobiano" é comumente adicionado para reduzir a contagem de bactérias em formulações farmacêuticas. Alguns exemplos de microbicidas são alcoóis de cadeia curta, incluindo álcool etílico e álcool isopropílico, clorbutanol, álcool benzílico, álcool clorbenzílico, álcool diclorobenzílico, hexaclorofeno; compostos fenólicos, como cresol, 4-cloro-m-cresol, p-cloro-m-xilenol, diclorofeno, hexaclorofeno, povidon-iodo; parabenos, especialmente alquil-parabenos, tais como metil-, etil-, propil-, ou butil-parabeno, benzil-parabeno; ácidos, tais como ácido sórbico, ácido benzoico e seus sais; compostos de amônio quaternário, tais como sais de alcônio, por exemplo, um brometo, sais de benzalcônio, como um cloreto ou um brometo, sais de cetrimônio, por exemplo, um brometo, sais de fenolquecínio, como brometo de fenododecínio, cloreto de cetilpiridínio e outros sais; Além disso, compostos de mercuriais, tais como acetato de fenilmercúrio, borato, ou nitrato, tiomersal, clorexidina ou seu gliconato, ou quaisquer compostos com atividade antibiótica de origem biológica, ou qualquer mistura sua adequada.

[0105] Exemplos de "antioxidantes" são butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT) e di-terc-butilfenol (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, o E-51 ou 19, BI-L-239XX, etc.), butilhidroquinona terciária (TBHQ), propil-galato (PG), 1-O-hexil-2,3,5-trimetilhidroquinona (HTHQ); aminas aromáticas (difenilamina, p-alquilti-O-anisidina, derivados de etilenodiamina, carbazol, tetrahydroindenoindol); fenóis e ácidos fenólicos (guaiacol, hidroquinona, vanilina, ácidos gálico e seus ésteres, ácido protocatecuico, ácido quínico, ácido siríngico, ácido elágico, ácido salicílico, ácido nordihidroguaiarético (NDGA), eugenol); tocoferóis (incluindo tocoferóis (alfa, beta, gama, delta), e seus derivados, como tocoferil-acilato (e.g. -acetato, -laurato, -miristato, -palmitato, -oleato, -linoleato etc., ou qualquer outro tocoferil-lipoato adequado) tocoferil-POE-succinato; trolox e amida correspondente e análogos de tiocarboxamida, ácido ascórbico e seus sais, isoascorbato, ácidos (2 ou 3 ou 6)-o- alquilascorbico, ésteres de ascorbil (por exemplo, 6-o- lauroíl, miristoíl, palmitoil-, oleoil, ou ácido linoleoil-L-ascórbico, etc.). Também são úteis, os compostos preferencialmente oxidados, como bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, tioureia; agentes quelantes, como EDTA, GDTA, desferral: diversos sistemas de defesa endógenos, como a transferrina, lactoferrina, ferritina, ceruloplasmina, haptoglobina, hemopexina, albumina, glicose, ubiquinol-10); antioxidantes enzimáticos, tais como a superóxido desmutase e complexos metálicos com atividade semelhante, catalase,

glutationa-peroxidase, e moléculas menos complexos, como betacaroteno, bilirrubina, ácido úrico; flavonoides (flavonas, flavonois, flavononas, flavanonas, chaconas, antocianinas). N-acetilcisteína, mesna, glutaciona, derivados de tio-histidina, triazóis; taninos, ácido cinâmico, ácidos hidroxicinamáticos e seus ésteres de ácidos (ácido cumárico e ésteres, ácido cafeico e seus ésteres, ácido ferúlico, ácido (iso)clorogênico, ácido sinápico); extratos de especiarias (por exemplo, de cravo, canela, sálvia, alecrim, maçã, orégano, pimenta, noz-moscada); ácido carnósico, carnosol, ácido carsólico; ácido rosmarínico, rosmaridifenol, ácido gentísico, ácido ferúlico; extratos de farinha de aveia, tais como avenantramida 1 e 2; tioéteres, ditioéteres, sulfóxidos, tetralquiltiuram dissulfuretos; ácido fítico, derivados de esteroides (por exemplo, U74006F); metabólitos do triptofano (por exemplo, 3-hidroxiquinurenina, ácido 3-hidroxi-antranílico), e organocalcogenídeos.

[0106] Agentes "Espessantes" são utilizados para aumentar a viscosidade de formulações farmacêuticas e podem ser selecionados a partir de polímeros hidrofílicos farmacêuticamente aceitáveis, tais como os derivados de celulose parcialmente eterificados, compreendendo carboximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil-, hidroxipropilmetilcelulose ou metilcelulose; polímeros hidrofílicos completamente sintéticos que compreende poliacrilatos, polimetacrilatos, poli(hidroxietil)-, poli(hidroxipropil)-, poli(hidroxipropilmetil)metacrilato, poliacrilonitrilo, metilil-sulfonato, polietilenos,

polioxietilenos, glicóis de polietileno, polietileno glicol-lactídeo, polietilenoglicol-diacrilato, polivinilpirrolidona, alcoóis polivinílicos, poli(propilmetacrilamida), poli(propileno fumarato-co-etilenoglicol), poloxâmeros, poliaspartamida. (hidrazina de ligação cruzada) ácido hialurônico, silicone; gomas naturais compreendendo alginatos, carragenina, goma de Guar, gelatina, tragacanto, (amidada) pectina, xantana, quitosana, colágeno, agarose; misturas e derivados adicionais ou co-polímeros do mesmo e/ou de outros polímeros farmacêuticamente, ou pelo menos, biologicamente, aceitáveis.

[0107] As formulações da presente invenção também podem compreender um meio líquido polar. As formulações da invenção podem ser administrados em meio aquoso. A formulação da presente invenção pode estar na forma de solução, suspensão, emulsão, creme, loção, pomada, gel, *spray*, solução formadora de película ou laca.

[0108] Em algumas apresentações, a invenção relaciona-se com o uso de uma formulação vesicular como acima descrito para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios relacionados com a deficiência de ácidos graxos, metabolismo de ácidos graxos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Em algumas apresentações, a invenção refere-se a uma formulação vesicular ou composição farmacêutica compreendendo pelo menos um fosfolipídio e um surfactante não iônico para o tratamento de distúrbios relacionados com a deficiência de ácidos graxos, metabolismo

de ácido graxos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia onde a formulação ou composição farmacêutica está formulada para liberação via subcutânea, via tópica ou via intravenosa. O surfactante pode ser não iônico.

[0109] Apesar de não estarem limitadas a qualquer mecanismo de ação ou a qualquer teoria, as formulações da invenção podem formar vesículas ou ESAs caracterizadas por sua adaptabilidade, deformabilidade, ou penetrabilidade. As vesículas da presente invenção, tal como descritos em WO 2010/140061 e em WO 2011/022707.

#### EXEMPLOS

[0110] A presente invenção é descrita com referência aos seguintes exemplos e figuras em que:

[0111] A Figura 1 mostra os resultados do Exemplo 2, em que os painéis são as seguintes

[0112] a. Indivíduo controle, sem tratamento. Há uma ausência de componentes fluorescentes

b. Indivíduo tratado, em que a imagem é irradiada para exibir as vesículas fluorescentes (vermelho), que são observadas para se localizarem na superfície da cartilagem e ausentes do tecido circundante e líquido sinovial

[0113] c. Idêntico a seção à b), mas onde as vesículas são alternativamente visualizadas em preto e branco (cinza)

d. Idêntico a seção b) + c) seguidas ao tratamento com coloração DAPI para revelar os núcleos das células. Osso e cartilagem podem ser identificados pela concentração de

células, líquido sinovial tem apenas limitado conteúdo celular;

[0114] A Figura 2 mostra um diagrama esquemático que mostra a partir de onde na articulação do joelho a seção da Figura 1 foi tirada;

[0115] A Figura 3 mostra a mudança média percentual da linha base na pontuação da subescala de rigidez de WOMAC (com ajuste de analgésicos), após 3 meses de tratamento (n = 753, população ITT);

[0116] A Figura 4 mostra a mudança média percentual da linha base na pontuação da subescala de função de WOMAC (com ajuste de analgésicos), após 3 meses de tratamento (n = 943, população ITT);

[0117] A Figura 5 mostra a mudança média percentual da linha base na pontuação da subescala de dor, função e rigidez na subescala de WOMAC (com ajuste de analgésicos), após 3 meses de tratamento com a formulação X (n = 472) e celecoxib (n = 233) (população ITT) no estudo CL 033 III 03;

[0118] A Figura 6 mostra as pontuações médias de dor e rigidez de VAS ao longo de 3 semanas de tratamento com a Formulação X;

[0119] A Figura 7 mostra uma imagem de vesículas DIO marcadas penetrando e ocupando material colagenoso, chamadas

estruturas ligamentares retiradas de articulação do joelho de um rato; e

[0120] A Figura 8 mostra uma imagem de vesículas marcadas ocupando estruturas colagenosas retiradas de uma articulação do joelho de um rato. O osso é mostrado delineado em vermelho.

Exemplo 1: Formulações de exemplo

[0121] As seguintes formulações de exemplo para aplicação tópica podem ser preparadas pelo seguinte procedimento:

1. Produção de fase orgânica, que contém todos os excipientes lipofílicos.

[0122] A fase orgânica é produzida por pesagem do lipídio, o surfactante, quaisquer excipientes lipofílicos adicionais em recipientes adequados, seguido pela mistura destes componentes em fase onóptica isotrópica que se apresenta como uma solução límpida. Durante a mistura, a fase orgânica será aquecida, mas a temperatura não deve passar de 45°C.

2. Produção da fase aquosa

[0123] A fase aquosa é preparada por pesagem dos componentes não lipofílicos e água que serve como solvente, em recipientes adequados e então a mistura destes componentes numa solução clara. Durante a mistura, a temperatura será elevada para 40°C.

3. Produção de um intermediário concentrado pela combinação de ambas as fases

[0124] A fase orgânica isotrópica e a fase aquosa clara são combinadas sob agitação, num recipiente adequado. Antes e durante a combinação da temperatura de ambas as fases tem que ser mantida entre 35°C e 45°C. O intermediário resultante é homogeneizado mecanicamente a 40°C. Antes de começar a homogeneização, a pressão no recipiente de produção é reduzido para -0,08 MPa. O tamanho médio desejado do transportador é normalmente alcançado após 10 minutos de homogeneização.

[0125] Três parâmetros do processo tem de ser cuidadosamente controlados durante a produção do concentrado do intermediário: a temperatura, a velocidade de circulação do homogeneizador, e o tempo total de processamento.

4. Produção do produto final misturando o concentrado intermediário com tampão de diluição.

[0126] O concentrado intermediário é diluído com o tampão para a concentração final pretendida. A mistura é cuidadosamente agitada no recipiente de mistura a 20°C até à homogeneidade.

[0127] A Tabela 8 descreve as quantidades de surfactantes e lipídios, e outros excipientes nas formulações de Deformassomos, descritos em termos de percentagem da formulação vesicular.

#### Formulação de Exemplo 1

[0128] A Formulação 1 apresenta esfingomiéline (cérebro) (47,944 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (42,05 mg/g), como um

surfactante, tampão lactato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g), como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,0500 mg/g), como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 2

[0129] A Formulação 2 apresenta esfingomielina (cérebro) (53,750 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (31,250 mg/g) como um surfactante, tampão lactato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (15,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 3

[0130] A Formulação 3 apresenta esfingomielina (cérebro) (90,561 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (79,439 mg/g), como um surfactante, tampão lactato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 4

[0131] A Formulação 4 apresenta esfingomielina (cérebro) (47,944 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (42,056 mg/g) como um surfactante, tampão lactato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT

(0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 5

[0132] A Formulação 5 apresenta lauroil esfingomielina (50,607 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (44,393 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (10,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 6

[0133] A Formulação 6 apresenta lauroil esfingomielina (90,561 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (79,439 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 7

[0134] Formulação 7 apresenta lauroil esfingomielina (49,276 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (79,439 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 8

[0135] A Formulação 8 apresenta fosfatidilcolina e fosfatidilglicerol (53,750 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (31,250 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g), como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

## Exemplo de Formulação 9

[0136] A Formulação 9 apresenta fosfatidilcolina e fosfatidilglicerol (90,561 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (79,439 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 10

[0137] A Formulação 10 apresenta fosfatidilcolina e fosfatidilglicerol (41,351 mg/g) como um lipídio. Brij 98 (48,649 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 11

[0138] A Formulação 11 apresenta fosfatidilcolina e fosfatidilglicerol (47,882 mg/g) como um lipídio. Brij 98 (37,118 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 12

[0139] A Formulação 12 apresenta fosfatidilcolina e fosfatidilglicerol (95,764 mg/g) como um lipídio. Brij 98 (74,236 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 13

[0140] A Formulação 13 apresenta fosfatidilcolina e fosfatidilinositol (66,676 mg/g) como um lipídio, Span 20 (24,324 mg/g), como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g), HTHQ (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (25,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 14

[0141] A Formulação 14 apresenta fosfatidilcolina e fosfatidilinositol (62,027 mg/g) como um lipídio, Span 20 (22,973 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 15

[0142] A Formulação 15 apresenta fosfatidilcolina e fosfatidilinositol (124,054 mg/g) como um lipídio, Span 20 (45,946 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (36,510 mg/g).

## Exemplo de Formulação 16

[0143] A Formulação 16 apresenta fosfatidilcolina e fosfatidilinositol (62,687 mg/g) como um lipídio, Span 20 (32,313 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, HTHQ (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

## Exemplo de Formulação 17

[0144] A Formulação 17 apresenta fosfatidilcolina e ácido fosfatídico (41,853 mg/g) como um lipídio, Tween 80

(43,147 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g), como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 18

[0145] A Formulação 18 apresenta fosfatidilcolina e ácido fosfatídico (95,764 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (74,236 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g), e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 19

[0146] A Formulação 19 apresenta fosfatidilcolina e ácido fosfatídico (47,882 mg/g) como um lipídio, Brij 98 e Tween 80 (37,118 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, e EDTA (3,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 20

[0147] A Formulação 20 apresenta fosfatidilcolina e ácido fosfatídico (45,000 mg/g) como um lipídio, Span 20 e Tween 80 (45,000 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, e EDTA (1,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 21

[0148] A Formulação 21 apresenta fosfatidilcolina (31,935 mg/g) como um lipídio, Cremofor e Span 20 (58,065 mg/g) como um surfactante, tampão lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (15,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 22

[0149] A Formulação 22 apresenta fosfatidilcolina (42,500 mg/g) como um lipídio, Cremofor e Tween 80 (42,500 mg/g) como um surfactante, tampão lactato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

## Exemplo de Formulação 23

[0150] A Formulação 23 apresenta fosfatidilcolina (38,276 mg/g) como um lipídio, Cremofor (51,724 mg/g) como um surfactante, tampão lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (36,510 mg/g).

## Exemplo de Formulação 24

[0151] A Formulação 24 apresenta fosfatidilcolina (42,500 mg/g) como um lipídio, Cremofor (42,500 mg/g) como um surfactante, tampão lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (15,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 25

[0152] A Formulação 25 apresenta fosfatidilcolina (85,000 mg/g) como um lipídio, Cremofor (85,000 mg/g), como um surfactante, tampão lactato (pH 4), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 26

[0153] A Formulação 26 apresenta fosfatidilcolina (38,276 mg/g) como um lipídio, Cremofor (51,276 mg/g) como um surfactante, tampão lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como um antioxidante, e EDTA (1,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 27

[0154] A Formulação 27 apresenta fosfatidilcolina (36,429 mg/g) como um lipídio, Cremofor (48,571 mg/g) como um surfactante, tampão lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g), como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 28

[0155] A Formulação 28 apresenta fosfatidilcolina (72,299 mg/g) como um lipídio, Cremofor (97,701 mg/g), como um surfactante, tampão lactato (pH 5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (15,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 29

[0156] A Formulação 29 apresenta fosfatidiletanolamina (46,250 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (46,250 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (20,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 30

[0157] A Formulação 30 apresenta fosfatidiletanolamina (38,804 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (46,196 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como um antioxidante, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 31

[0158] A Formulação 31 apresenta fosfatidiletanolamina (36,667 mg/g) como um lipídio, Brij 98 e Tween 80 (33,333 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 32

[0159] A Formulação 32 apresenta fosfatidil glicerol (23,333 mg/g) como um lipídio, Cremofor e Brij 98 (66,667 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 33

[0160] A Formulação 33 apresenta fosfatidil glicerol (45,833 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (41,667 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 34

[0161] A Formulação 34 apresenta fosfatidilglicerol (31,957 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (38,043 mg/g) como um

surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 35

[0162] A Formulação 35 apresenta fosfatidil glicerol (47,143 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (42,857 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (1,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (25,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 36

[0163] A Formulação 36 apresenta fosfatidil glicerol (96,905 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (88,095 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (20,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 37

[0164] A Formulação 37 apresenta fosfatidil glicerol (31,957 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (38,043) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT

(0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 38

[0165] A Formulação 38 apresenta fosfatidiletanolamina (35,455 mg/g) como um lipídio, Cremofor (54,545 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5) álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 39

[0166] A Formulação 39 apresenta fosfatidiletanolamina (84,457 mg/g) como um lipídio, Cremofor (100,543 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 40

[0167] A Formulação 40 apresenta fosfatidiletanolamina (89,048 mg/g) como um lipídio, Cremofor (80,952 mg/g), como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 41

[0168] A Formulação 41 apresenta fosfatidil glicerol (41,087 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (48,913 mg/g) como um surfactante, tampão propionato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (36,510 mg/g).

## Exemplo de Formulação 42

[0169] A Formulação 42 apresenta fosfatidil glicerol (45,280 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (39,720 mg/g) como um surfactante, tampão propionato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

## Exemplo de Formulação 43

[0170] A Formulação 43 apresenta fosfatidil glicerol (107,500 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (62,500 mg/g) como um surfactante, tampão propionato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 44

[0171] A Formulação 44 apresenta fosfatidilglicerol (77,243 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (67,757 mg/g) como um surfactante, tampão propionato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 45

[0172] A Formulação 45 apresenta fosfatidil glicerol (45,280 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (39,720 mg/g) como um surfactante, tampão propionato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 46

[0173] A Formulação 46 apresenta fosfatidil glicerol (90,561 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (79,439 mg/g) como um surfactante, tampão propionato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g), como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 47

[0174] A Formulação 47 apresenta fosfatidil glicerol (47,944 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (42,056 mg/g) como um

surfactante, tampão propionato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g), como um agente quelante, e etanol (10,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 48

[0175] A Formulação 48 apresenta a fosfatidilserina (50,607 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (44,393 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (1,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 49

[0176] A Formulação 49 apresenta a fosfatidilserina (107,500 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (62,500 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 50

[0177] A Formulação 50 apresenta a fosfatidil serina (47,944 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (42,056 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 5,5), timerosal (5,000 mg/g) como um agente antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e

metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 51

[0178] A Formulação 51 apresenta fosfatidil glicerol (46,364 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (38,636 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (25,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 52

[0179] A Formulação 52 apresenta fosfatidil glicerol (46,364 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (38,636 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (20,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 53

[0180] A Formulação 53 apresenta fosfatidil glicerol (46,098 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (43,902 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 54

[0181] A Formulação 54 apresenta fosfatidil glicerol (43,537 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (41,463 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 55

[0182] A Formulação 55 apresenta fosfatidil glicerol (45,000 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (45,000 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 56

[0183] A Formulação 56 apresenta fosfatidil glicerol (59,492 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (30,508 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 57

[0184] A Formulação 57 apresenta fosfatidil glicerol (39,054 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (45,946 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g)

como um antioxidante, e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 58

[0185] A Formulação 58 apresenta fosfatidil glicerol (35,854 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (34,146 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 59

[0186] A Formulação 59 apresenta fosfatidilcolina (50,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (40,000 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e de sódio metabisulf [iota] te (0,500 mg/g), como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 60

[0187] A Formulação 60 apresenta fosfatidilcolina (38,571 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (51,429 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e

metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 61

[0188] A Formulação 61 apresenta fosfatidilcolina (41,954 mg/g) como fosfolipídio, Tween 80 (50,546 mg/g) como surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 62

[0189] A Formulação 62 apresenta fosfatidilcolina (42,632 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (47,368 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g), como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 63

[0190] A Formulação 63 apresenta fosfatidilcolina (46,098 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (43,902 mg/g) como um

surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g), como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 64

[0191] A Formulação 64 apresenta fosfatidilcolina (39,721 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,279 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 65

[0192] A Formulação 65 apresenta fosfatidilcolina (44,198 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,802 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 66

[0193] A Formulação 66 apresenta fosfatidilcolina (46,453 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (51,047 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g),, como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g), como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 67

[0194] A Formulação 67 apresenta fosfatidilcolina (51,221 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (43,779 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 68

[0195] A Formulação 68 apresenta fosfatidilcolina (54,167 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (43,333 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes,

glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 69

[0196] A Formulação 69 apresenta fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (23,560 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g). O Exemplo de Formulação 69 é uma emulsão.

#### Exemplo de Formulação 70

[0197] A Formulação 70 apresenta fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (23,560 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g). O Exemplo de Formulação 70 é uma suspensão.

#### Exemplo de Formulação 71

[0198] A Formulação 71 apresenta fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (23,560 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou

parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 72

[0199] A Formulação 72 apresenta fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,000 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g). O Exemplo de Formulação 72 é uma emulsão.

#### Exemplo de Formulação 73

[0200] A Formulação 73 apresenta fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,000 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g). O Exemplo de Formulação 73 é uma suspensão.

## Exemplo de Formulação 74

[0201] A Formulação 74 apresenta fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,000 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5,5), BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 75

[0202] A Formulação 75 apresenta fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,000 mg/g), como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 76

[0203] A Formulação 76 apresenta fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (50,000 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), cloreto de benzalcônio (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 77

[0204] A Formulação 77 apresenta fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,000 mg/g) como um surfactante, fosfato (pH 6,5) tampão, álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 78

[0205] A Formulação 78 apresenta fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (23,560 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), cloreto de benzalcônio (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 79

[0206] A Formulação 79 apresenta fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (23,560 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes,

glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 80

[0207] A Formulação 80 apresenta fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,000 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5,5), BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 81

[0208] A Formulação 81 apresenta fosfatidilcolina (40,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,000 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 82

[0209] A Formulação 82 apresenta fosfatidilcolina (44,444 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (55,556 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 83

[0210] A Formulação 83 apresenta fosfatidilcolina (66,440 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (23,560 mg/g), como um surfactante, acetato (pH 5,5) tampão, álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g), como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 84

[0211] A Formulação 84 apresenta fosfatidilcolina (54,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (36,000 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 85

[0212] A Formulação 85 apresenta fosfatidilcolina (50,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (40,000 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou

parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 86

[0213] Formulação 86 apresenta fosfatidilcolina (48,61 1 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (38,889 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 87

[0214] A Formulação 87 apresenta fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (38,425 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g). O Exemplo de Formulação 87 é uma emulsão.

#### Exemplo de Formulação 88

[0215] A Formulação 88 apresenta fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (38,425 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHA (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g). O Exemplo de Formulação 88 é uma suspensão.

#### Exemplo de Formulação 89

[0216] A Formulação 89 apresenta fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (38,425 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 90

[0217] A Formulação 90 apresenta fosfatidilcolina (50,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (40,000 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 91

[0218] A Formulação 91 apresenta fosfatidilcolina (94,444 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (75,556 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 92

[0219] A Formulação 92 apresenta fosfatidilcolina (46,712 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (38,288 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 93

[0220] A Formulação 93 apresenta fosfatidilcolina (48,889 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (39,111 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno

(5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes,

glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 94

[0221] A Formulação 94 apresenta fosfatidilcolina (39,721 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,279 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno

(5,25 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 95

[0222] A Formulação 95 apresenta fosfatidilcolina (90,000 mg/g) como um lipídio, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 96

[0223] A Formulação 96 apresenta fosfatidilcolina (68,700 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (8,500 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 7,5), BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, glicerol

(30,000 mg/g), EDTA (1,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (36,51 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 97

[0224] A Formulação 97 apresenta fosfatidilcolina (71,460 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (4,720 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 7,5), BHA (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, glicerol (50,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante e etanol (35,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 98

[0225] A Formulação 98 apresenta fosfatidilcolina (71,460 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (4,720 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (35,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 99

[0226] A Formulação 99 apresenta fosfatidilcolina (71,460 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (4,720 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 7,8), BHA (0,200 mg/g) e

metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (50,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (15,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 100

[0227] A Formulação 100 apresenta fosfatidilcolina (71,4600 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (4,720 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 7,5), BHA (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (50,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (35,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 101

[0228] A Formulação 101 apresenta fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (38,425 mg/g) como um surfactante, fosfato (pH 4) tampão, BHT (0,500 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,200 mg/g) como antioxidantes, e EDTA (3,000 mg/g), como um agente quelante. O Exemplo de Formulação 101 é uma emulsão.

#### Exemplo de Formulação 102

[0229] A Formulação 102 apresenta fosfatidilcolina (46,575 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (38,425 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,200 mg/g) como antioxidantes, e EDTA (3,000 mg/g). O Exemplo de Formulação 102 é uma suspensão.

## Exemplo de Formulação 103

[0230] A Formulação 103 apresenta fosfatidilcolina (54,643 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (30,357 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 4), BHA (0,500 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,200 mg/g) como antioxidantes, e EDTA (3,000 mg/g), como um agente quelante.

## Exemplo de Formulação 104

[0231] A Formulação 104 apresenta fosfatidilcolina (39,72 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,279 mg/g) como surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,00 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g) como emoliente, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 105

[0232] A Formulação 105 apresenta fosfatidilcolina (90,00 mg/g) como um lipídio, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno como antimicrobiano (5,000 mg/g), BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g) como emoliente, EDTA (3,000 mg/g) como agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 106

[0233] A Formulação 106 apresenta fosfatidilcolina (46,57 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (38,425 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,200 mg/g) como antioxidantes, e EDTA (3,000 mg/g) como o agente quelante. A Formulação 106 é formulada como uma emulsão.

[0234] Exemplo de Formulação 107

[0235] A Formulação 107 apresenta fosfatidilcolina (46,57 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (38,425 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 4), BHT (0,500 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,200 mg/g) como antioxidantes, e EDTA (3,000 mg/g) como o agente quelante. A Formulação 107 é formulada como uma suspensão.

Exemplo de Formulação 108

[0236] A Formulação 108 apresenta fosfatidilcolina (54,64 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (30,357 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 4), BHA (0,500 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,200 mg/g) como antioxidantes, EDTA (3,000 mg/g) como o agente quelante.

Exemplo de Formulação 109

[0237] A Formulação 109 apresenta fosfatidilglicerol e lisofosfolipídio (46,364 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (38,636 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante,

glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (25,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 110

[0238] A Formulação 110 apresenta fosfatidilglicerol e lisofosfolipídio (46,364 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (38,636 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 4), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (20,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 111

[0239] A Formulação 111 apresenta fosfatidilglicerol e lisofosfolipídio (46,098 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (43,902 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (15,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 112

[0240] A Formulação 112 apresenta fosfatidilglicerol e lisofosfolipídio (43,537 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (41,463 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

## Exemplo de Formulação 113

[0241] A Formulação 113 apresenta fosfatidilglicerol e lisofosfolípido (45,000 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (45,000 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 114

[0242] A Formulação 114 apresenta fosfatidilglicerol e lisofosfolípido (59,492 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (30,508 mg/g) como um surfactante, acetato (pH 6,5) tampão, álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 115

[0243] A Formulação 115 apresenta fosfatidilglicerol e lisofosfolípido (39,054 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (45,946 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

## Exemplo de Formulação 116

[0244] A Formulação 116 apresenta fosfatidilglicerol e lisofosfolípido (35,854 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (34,146 mg/g) como um surfactante, tampão acetato (pH 6,5),

álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) como um antioxidante, glicerol (30,000 mg/g), e EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante.

#### Exemplo de Formulação 117

[0245] A Formulação 117 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolípido (50,000 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (40,000 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 118

[0246] A Formulação 118 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolípido (38,571 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (51,429 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 119

[0247] A Formulação 119 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolípido (41,954 mg/g) como fosfolípido, Tween 80 (50,546 mg/g) como surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio

(0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g), e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 120

[0248] A Formulação 120 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolípido (42,632 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (47,368 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 121

[0249] A Formulação 121 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolípido (46,098 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (43,902 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

#### Exemplo de Formulação 122

[0250] A Formulação 122 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolípido (39,721 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,279 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 123

[0251] A Formulação 123 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolipídio (44,198 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (50,802 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 124

[0252] Formulação 124 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolipídio (46,453 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (51,047 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 125

[0253] A Formulação 125 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolipídio (51,221 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (43,779 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 126

[0254] A Formulação 126 apresenta fosfatidilcolina (54,167 mg/g) como um lipídio, Tween 80 (43,333 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

## Exemplo de Formulação 127

[0255] A Formulação 127 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolipídio (66,440 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (23,560 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g). A Formulação de Exemplo 127 é uma emulsão.

## Exemplo de Formulação 128

[0256] A Formulação 128 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolipídio (66,440 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (23,560 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g). A Formulação de Exemplo 128 é uma suspensão.

#### Exemplo de Formulação 129

[0257] A Formulação 129 apresenta fosfatidilcolina e lisofosfolípido (66,440 mg/g) como um lipídio, Brij 98 (23,560 mg/g) como um surfactante, tampão fosfato (pH 6,5), álcool benzílico ou parabeno (5,000 mg/g) como um antimicrobiano, BHT (0,200 mg/g) e metabissulfito de sódio (0,500 mg/g) como antioxidantes, glicerol (30,000 mg/g), EDTA (3,000 mg/g) como um agente quelante, e etanol (30,000 mg/g).

[0258] Será entendido que as quantidades exatas dos componentes da fórmula podem ser ligeiramente ajustadas, sem se afastar do escopo da invenção. Por exemplo, em cada uma das formulações acima, a quantidade de antimicrobiano pode variar em qualquer ponto desde cerca de 1 mg/g a cerca de 15 mg/g, ou de cerca de 5 mg/g a cerca de 12 mg/g, ou 5,25 mg/g, 6 mg/g, 7 mg/g, 8 mg/g, 9 mg/g, 10 mg/g, ou 10,25 mg/g. Além disso, o antimicrobiano pode ser uma combinação de ingredientes, como por exemplo, álcool benzílico e parabenos (p.ex., etil e/ou propil).

[0259] Os Exemplos de Formulação 1 até 129 podem também, opcionalmente, incluir agentes espessantes, tais como pectina, goma xantana, gel de HPMC, metilcelulose ou carbopol.

#### Exemplo 2

[0260] Este experimento foi realizado em ratos sem pelos CD® fêmeas, de seis semanas de idade (laboratórios Charles River).

[0261] As vesículas deformáveis marcadas com DiO foram aplicadas às articulações do joelho de quatro ratos sem pelos, na dosagem de 10 mg por articulação. O artigo de teste (10 mg por joelho) foi aplicado de 2-5 vezes por dia em intervalos de 4 horas durante 3 dias. A formulação, consistindo de Fosfatidilcolina de Soja (68,7 mg/g), Tween 80 (8,5 mg/g) para formar o componente vesicular o qual continha as espécies fluorescentes de DIO + carbopol (12,5 mg/g) + conservantes, antioxidantes e estabilizantes em água (816 mg/g) foi aplicada sobre a pele da articulação e deixada para secar. Foi tomado cuidado extra para evitar qualquer dano mecânico à pele. Os animais foram sacrificados após a última aplicação do artigo de teste. Um joelho de cada animal foi dissecado e rapidamente congelados em Meio de Montagem Acrytol (Leica Inc.), o qual contém 10% de álcool polivinílico (PVA). As secções congeladas com espessura de 10 µm foram visualizadas e analisadas para a coloração por DIO e para o número de densidade de vesículas sinoviais como descrito abaixo.

[0262] Todos os tecidos articulares coletados foram crio-seccionados e fixo (e corados com DAPI para fins de localização celular). As imagens foram gravadas e mostram a localização das vesículas da formulação da invenção nas Figuras 1 e 2.

#### Exemplos 3 a 5

[0263] Seis ensaios clínicos foram realizados com Formulação X em pacientes com osteoartrite no joelho. Uma medida de eficácia foi a mudança linha base na percepção dos pacientes,

em relação à rigidez e a função física das articulações até o final do estudo. Nos estudos CL-033-III-03 e CL-033-III-06, a rigidez das articulações foi avaliada utilizando-se dois itens individuais que descrevem a gravidade da rigidez, ambos os quais foram medidos utilizando uma classificação numérica de 11 pontos (NRS) na subescala de rigidez do instrumento de Índice de Osteoartrite (versão 3.1) das Universidades de Western Ontario e McMaster (WOMAC). Uma medição da função física foi realizada em todos os seis estudos utilizando o Índice Osteoartrite (versão 3.1) das WOMAC, a qual consistia de 17 itens individuais que descrevem a dificuldade em realizar atividades diárias. Cada item foi avaliado por um VAS ou uma escala numérica de 11 pontos.

[0264] Os Estudos CL-033-III-02, CL-033-III-03 e CL-033-III-06 examinaram a eficácia e segurança da Formulação X aplicada de forma epicutânea (4,4 g ou 2,2 g duas vezes por dia) ou cetoprofeno em gel de Transferossomo® administrado por 12 semanas. O CL-033-III-03 foi um estudo controlado ativo comparando 12 semanas de Formulação X (4,4 g ou 2,2 g duas vezes por dia) com celecoxib (100 mg duas vezes ao dia), placebo oral ou cetoprofeno em gel de Transferossomo®.

[0265] Os estudos CL-033-II-03, CL-033-III-04 e CL-033-III-05 forneceram dados de apoio adicionais sobre a eficácia e a segurança para regimes de combinação com a Formulação X. O estudo CL-033-II-03 avaliou seis semanas de tratamento com a Formulação X (4,8 g duas vezes ao dia) em combinação com o celecoxib (100 mg duas vezes ao dia) ou placebo oral em

comparação com cetoprofeno em gel de Transferossomo®. O estudo CL-033-III-04 em comparação 12 semanas de tratamento com a Formulação X (4,95 g, 2,65 g e 1,45 g, duas vezes ao dia) em combinação com naproxeno por via oral (500 mg duas vezes ao dia) ou placebo oral versus cetoprofeno em gel de Transferossomo®. CL-033-III-05 foi uma extensão 'duplo-cego' do estudo CL-033-III-04 durante 52 semanas, em que os pacientes receberam a Formulação X 4,95 g em combinação com naproxeno por via oral (500 mg duas vezes por dia) em comparação com cetoprofeno em gel de Transferossomo® mais placebo oral.

[0266] Os resultados de eficácia aqui relatados focam-se nos 943 pacientes que receberam apenas a Formulação X.

[0267] A "Formulação X" compõe-se como determinado abaixo, e de acordo com o Exemplo de Formulação 96, como descrito acima:

Nome comercial	Concentração [mg/g]
Fosfatidilcolina de soja	68,70
Polissorbato 80	8,50
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,20
Edetato dissódico	1,00
Metilparabeno	2,50
Etilparabeno	2,50
Glicerol	30,00
Hidróxido de sódio	6,30
Hidrogenofosfato dodecahidratado	dissódico 7.55
Dihidrogenofosfato dihidratado	sódico 0,61

Carbopol	12,50
Linalol	1,00
Etanol (96%)	36,51
Álcool benzílico	5,25
Água purificada	816,38
Metabissulfito de sódio	0,50

### Exemplo 3

[0268] Nos estudos CL-033-III-03 e CL-033-III-06, a diferença de rigidez das articulações desde a linha de base até o final do período de tratamento de 3 meses com apenas a Formulação X foi medida. A classificação da rigidez das articulações apresentou melhora de até 43,8% em 753 pacientes (Figura 3) (CSR CL-033-III-03; CSR CL-033-III-06).

[0269] Ao final do período de tratamento de três meses nos estudos clínicos para a avaliação de apenas a Formulação X, uma melhora da função física de até 42,3% foi observada em 943 pacientes (Figura 4) (RSE CL-033-III-02; Conaghan etc al. 2012; Rother et al 2012a). A qualidade de vida, avaliada utilizando-se o EURO QoL, melhorou em quase 40% nos pacientes que receberam Formulação X no estudo CL-033-III-02.

[0270] Uma função física melhorada foi relatada pelo uso de apenas a Formulação X e em combinação com celecoxib ao final do período de tratamento de 6 semanas no estudo CL-033-II-03 (RSE CL-033-II-03): houve melhoria de 10,2%, com apenas a Formulação X contra 16,6% para Formulação X/celecoxib

(p = 0,01) e de 14,6% para o uso tópico de cetoprofeno em gel Transferossomo® em gel (p = 0,077).

[0271] No estudo CL-033-III-04, tanto o grupo Formulação X/naproxeno quanto o grupo Formulação X/placebo mostraram melhoras na função física após 3 meses (41,8% e 29,9%, respectivamente) (CSR CL-033-III-04 ), o que se manteve após 52 semanas de tratamento no estudo CL-033-III-05 (42,3% vs 8,6% para uso tópico do cetoprofeno tópico em gel de Transferossomo® [p = 0,05]) (CSR CL-033-III-05). Uma melhora de 36,5% nos escores de saúde mental (inquérito de saúde SF-36) também foi observado para ambos os grupos tratados com a Formulação X no estudo CL-033-III-04.

#### Exemplo 4

[0272] Os resultados de dor, mobilidade da articulação e função física foram comparados no estudo CL-033-III-03. O celecoxib (Celebrex®) é conhecido por reduzir a dor em OA e foi considerado como um controle ativo apropriado neste estudo, controlando o viés e fornecendo uma referência para comparar o efeito do tratamento com a Formulação X. No estudo CL-033-III-03, os pacientes foram designados para tratamento com celecoxib (100 mg duas vezes ao dia), placebo ou controle de atividade (diclofenaco) durante 6 semanas (McKenna et al. 2001).

[0273] Ao final do período de três meses de tratamento no estudo CL-033-III-03, a Formulação X foi associada à redução da dor nas articulações (até 39,8%) e rigidez (até 35,9%), e a

uma melhoria da função física (até 37,0%) que eram comparáveis com os efeitos do celecoxib por via oral (40,4%, 37,9% e 38,2%, respectivamente) (Figura 5) (RSE CL-033-III-03; Conaghan et al. 2012). As reduções na dor obtidas com Formulação X foram significativamente não inferiores ao celecoxib por via oral, e superior ao placebo por via oral em uma magnitude semelhante ao do celecoxib (Tabela 1). Estas taxas de resposta para a Formulação X se comparam de forma favorável com aquelas relatadas para pacientes que receberam o tratamento com celecoxib por via oral durante 12 semanas (redução na porcentagem de dor, função e rigidez no WOMAC de aproximadamente 30%, 26% e 26%, respectivamente [dados estimados]) em um grande estudo duplo-cego, controlado por placebo por Bensen et al. (1999). Isso demonstra coerência entre os dados de eficácia para a Formulação X do Estudo CL-033-III-03 e os dados publicados para celecoxib.

**Tabela 3.** Análise confirmatória do tamanho do efeito (estimador Mann-Whitney) para a dor e função WOMAC após 3 meses de terapia com a Formulação X no Estudo CL-033-III-03. O valor de referência pré-determinado para superioridade foi  $MW > 0,5$ . A não-inferioridade em comparação ao celecoxib foi examinada para a dor e função em análises exploratória e *post-hoc* utilizando uma margem de baixa equivalência pré-especificada de  $MW = 0,4$ .

	Formulação o X [0274] 2,2g	Formulação o X [0275] 4,4g	Celecoxib po r via oral 100 mg duas vezes ao	Placebo por via oral correspondend o ao
--	-------------------------------------	-------------------------------------	---	--

	(n = 238)	(n = 234)	dia (n = 233)	celecoxib (n = 227)
<b>Pontuação na subescala de dor WOMAC</b>				
Tamanho do efeito versus placebo por via oral	MW = 0,6006 LB: 0,5404 * p = 0,0001	MW = 0,5779 LB: 0,5176 * p = 0,0019	MW = 0,5873 LB: 0,5268 * p = 0,0006	-
Tamanho do efeito versus celecoxib por via oral	MW = 0,5101 LB: 0,4506 ** p = 0,3526	MW = 0,4897 LB: 0,4299 ** p = 0,6504	-	-
<b>Pontuação na subescala de função WOMAC</b>				
Tamanho do efeito versus placebo por via oral	MW = 0,6054 LB: 0,5452 * p < 0,0001	MW = 0,5788 LB: 0,5184 * p = 0,0017	MW = 0,5949 LB: 0,5344 * p = 0,0002	-
Tamanho do efeito versus o	MW = 0,5062 LB: 0,4467	MW = 0,4829 LB: 0,4232	-	-

celecoxi b por via oral	** p = 0,4076	** p = 0,7388		
-------------------------------	------------------	------------------	--	--

[0276] LB, limite inferior do intervalo de confiança; MW, estimador de Mann-Whitney; SD, desvio-padrão; WOMAC, Universidades de Western Ontario e McMaster. \*Valores de P calculados utilizando-se o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney U com base em intervalos de confiança unilaterais de 98,75%.

\*\* Valores de representam teste para a superioridade.

#### Exemplo 5

[0277] Os resultados de uma meta-análise da mudança desde a linha base nas subescalas de dor e função do Índice de Osteoartrite WOMAC em cinco dos estudos clínicos (CL-033-II-03; CL-033-III-02, CL-033-III-03; CL-033-III-04, CL-033-III-06) sugerem que os efeitos do tratamento observados com a Formulação X nos ensaios clínicos representam melhorias reais nos sintomas para os pacientes com OA, não sendo devidos apenas devido a um efeito placebo que tem sido relatado em estudos de intervenção em OA (Zhang et al. 2010).

[0278] A mudança desde a linha base na dor e na função do Índice de Osteoartrite de cada estudo foi padronizada para uma escala de 0-100. O tamanho do efeito pré-pós resultante (ES) foi calculado como a diferença padronizada da mudança desde a linha de base na pontuação da subescala de dor em diferentes tempos. Os resultados foram comparados com

dados do estudo de Zhang et al. (2010) que examinou determinantes da resposta ao placebo em uma meta-análise de 198 testes de OA randomizados.

**Tabela 4.** Tamanho do efeito para estudos individuais e sua meta-análise avaliada pela diferença normalizada e IC de 95% aplicadas para dor e função WOMAC depois de 6 semanas de tratamento com a Formulação X (análise ITT, LOCF)

	<b>Diferença Padrão</b>	<b>IC 95%</b>	<b>N1 / N2</b>
<b>Dor</b>			
Grupos da Formulação X combinados			
CL-033-II-03	0,6	0,42-0,77	126/126
CL-033-III-02	1.28	1,13-1,42	190/190
CL-033-III-03	1.03	0,94-1,13	472/472
CL-033-III-04	1.08	0,92-1,23	162/162
CL-033-III-06	1,06	0,94-1,18	281/281
Estudos da Formulação X combinados (Hedges-Olkin)	1.04	0,98-1,09	1231/1231
Meta-análise (Zhang et al.)			
Todos os placebos	0,54	0,49-0,6	
Placebo por via tópica	0,63	0,47-,8	

<b>Função</b>			
Grupos da Formulação X combinados			
CL-033-II-03	0,64	0,46-0,82	127/127
CL-033-III-02	0,88	0,73-1,02	185/185
CL-033-III-03	0,97	0,87-1,05	472/472
CL-033-III-04	0.95	0,80-1,11	162/162
CL-033-III-06	1.01	0.89-- 1.13	281/281
Estudos da Formulação X combinados (Hedges-Olkin)	0,93	0,87-0,93	1061/1061
Meta-análise (Zhang et al.)			
Todos os placebos	0,49	0,44-0,54	

[0279] Valores mais elevados de ESs foram relatados para o alívio da dor para os estudos com a Formulação X quando comparados com os dados de Zhang *et al.* (2010) em estudos utilizando um desenho experimental de chama (ES: 1,00 [IC 95%: 0,93-1,07]), e em pacientes com alta (ES: 1,08 [IC 95%: 1,00-1,17]) ou baixa linha de base de severidade da dor (ES: 1,03 [IC 95%: 0,95-1,11]). Estes dados, e a magnitude do ES com a Formulação X, demonstram que é pouco provável que o seu efeito apenas um o resultado de uma resposta placebo.

[0280]Exemplo 6

[0281] Uma pesquisa de sobrevida foi conduzida em uma comunidade para as pessoas mais idosas para avaliar o efeito da formulação X quando usado por pessoas afetadas por artrite em um arranjo de rotina diária, e para entender suas opiniões sobre os benefícios e atributos da formulação.

[0282] No total, 390 indivíduos com OA foram recrutados para testar Formulação X em uma articulação índice. As características basais indicaram que esta era uma população bastante corriqueira de indivíduos com OA. A idade média dos entrevistados foi de 65 anos, 85% tinham condições de comorbidade e 83% relataram ter OA em mais de uma articulação. A partir da população cadastrada de 390 indivíduos, uma população de 177 indivíduos completou 3 semanas de tratamento com a Formulação X. Dentre este grupo, a linha de base média de dor era de 6,85 e a linha de base média de rigidez era de 5,29, ambos medidos usando uma Escala Analógica Visual (VAS) de 10 pontos.

[0283] Dentre a população cadastrada de 390 indivíduos, 334 utilizaram a Formulação X ao menos uma vez, e depois de 1, 2 e 3 semanas, 333, 248 e 177 indivíduos, respectivamente, ainda estavam utilizando a Formulação X. Uma variedade de razões foram apresentadas para a interrupção do tratamento,

incluindo os efeitos colaterais (discutidos adiante) e o término dos dois tubos do gel da Formulação X.

[0284] Embora os participantes tenham sido solicitados a utilizar o gel em uma articulação índice apenas, 172 (51,5%) relataram o uso do gel em uma ou mais articulações. As articulações que foram tratadas estão listadas na Tabela 5.

Tabela 5: Articulações tratadas com a Formulação X

<b>Joelho, n (%)</b>	<b>Cotovelo, n (%)</b>	<b>Pulso, n (%)</b>	<b>Ombro, n (%)</b>	<b>Tornozelo, n (%)</b>	<b>Dedo, n (%)</b>	<b>Outras, n (%)</b>
222 (66,5)	21 (6,3)	57 (17,1)	59 (17,7)	35 (10,5)	91 (27,2)	87 (26,0)

[0285] Dentre a população total, a linha de base média de dor era 6,92 e linha de base média de rigidez era de 5,15. Esses valores foram semelhantes aos valores basais dos indivíduos que completaram o tratamento três semanas (6,85 para dor e 5,29 para rigidez), o que indica que aqueles que completaram as três semanas eram representativos de todo o conjunto de dados e forneceram a oportunidade de se avaliar o efeito da Formulação X sobre a dor e rigidez em um subgrupo de indivíduos que receberam 3 semanas de tratamento.

[0286] Em três semanas de tratamento observou-se uma diminuição da pontuação média de dor em 2,13 (31,1%) e uma melhora na pontuação média de rigidez de 1,52 (28,7%) (Figura 6).

**Análise de respondedores**

[0287] Após 3 semanas de tratamento com a formulação X, 73,4% e 57,1% dos indivíduos relataram uma melhora de  $\geq 1$  ponto ou  $\geq 2$  pontos na dor em sua articulação índice, respectivamente, enquanto que 64,8% e 46,1% dos indivíduos relataram uma melhora de  $\geq 1$  ou  $\geq 2$  pontos na rigidez em sua articulação índice, respectivamente.

[0288] Embora muito poucos pacientes tenham relatado quando inicialmente começaram a notar um efeito benéfico, mais da metade (52,8%) relataram uma melhora de  $\geq 1$  ponto após uma semana de tratamento.

[0289] A análise da resposta de acordo com o nível inicial de dor indicou que as melhorias mais acentuadas na dor foram observadas nos indivíduos com dor moderada ou mais elevada em sua linha de base (Tabela 6).

**Tabela 6:** Análise do efeito de acordo com a linha de base de dor

<b>Dor Inicial</b>	<b>Pontuação média de dor inicial</b>	<b>Número de indivíduos</b>	<b>Variação média em 3 semanas</b>	<b>Variação média como % da pontuação inicial</b>
<b>1-4</b>	3,64	28	0,39	10,7
<b>5-7</b>	5,89	65	1,89	32,1
<b>8-10</b>	8,59	84	2,89	33,6

[0290] Em uma análise das opiniões sobre a formulação, 97% dos entrevistados relataram que a Formulação X foi similar ou melhor que outros produtos com relação aos seus efeitos sobre a dor, enquanto 74% relataram que ela era um pouco ou muito melhor (Tabela 7). Da mesma forma, com relação à rigidez, 99% relataram que a Formulação X foi igual ou melhor que outros produtos para OA, enquanto 67% relataram que ela era um pouco ou muito melhor.

[0291] De forma geral, 94% dos entrevistados relataram que a formulação X foi similarmente ou melhor tolerada do que outros produtos, enquanto que mais da metade dos entrevistados relataram que era melhor um pouco ou muito melhor. Um padrão semelhante foi observado quando os entrevistados foram questionados sobre a facilidade de uso da Formulação X em comparação com outros produtos, com apenas 8% relatando que a formulação era pior do que outros produtos.

**Tabela 7:** Opiniões dos entrevistados sobre a Formulação de X em comparação com outros produtos de OA

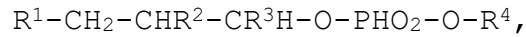
	<b>Dor</b> [0292] (131/177) , n (%)	<b>Rigidez</b> (124/177) , n (%)	<b>Efeitos</b> <b>colaterais</b> (108/177) , n (%)	<b>Facilidade de uso</b> (125/177) , n (%)
<b>Pior</b>	4 (3)	1 (1)	6 (6)	10 (8)
<b>Igual</b>	31 (24)	40 (32)	44 (41)	53 (42)
<b>Ligeiramente melhor</b>	52 (40)	45 (36)	17 (16)	26 (21)

<b>Muito melhor</b>	44 (34)	38 (31)	41 (38)	36 (29)
-------------------------	---------	---------	---------	---------

[0293] Os resultados positivos neste estudo observacional reforçam aqueles dos ensaios clínicos com a Formulação X (Exemplos 3 a 5) que demonstraram que este tratamento inovador e isento de drogas é eficaz e bem tolerado para o tratamento de dor e rigidez associadas com a OA. Os benefícios de Formulação X são adicionalmente refletidos na alta satisfação dos pacientes relatada por aqueles que se utilizam do produto. Como a Formulação X alivia os sintomas da OA sem ingredientes farmacêuticos ativos, ela representa um verdadeiro avanço para o manejo desta condição, permitindo que seja utilizada com confiança em uma população onde condições de co-morbidade e uso de medicação concomitante é generalizada.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Uso de uma formulação vesicular caracterizado por compreender um fosfolipídio representado pela fórmula:



onde R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são hidrogênio, OH, um grupo alquil, uma cadeia alifática, uma cadeia alifática derivada de um ácido graxo ou um álcool graxo: desde que, no entanto, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> não podem ser ambos hidrogênio, OH ou um grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> é geralmente um hidrogênio; e R<sup>4</sup> pode ser um próton ou um grupo alquil de cadeia curta, substituído por um grupo alquilamônio de três cadeias curtas, ou um grupo alquil de cadeia curta amino-substituído, e um surfactante não iônico selecionado a partir do grupo que consiste em sorbitanos polioxietileno (surfactantes polisorbatos), estearatos polihidroxietileno ou lauriléteres polihidroxietileno (surfactantes Brij) para a preparação de um medicamento para uso no tratamento da mobilidade reduzida associada a uma perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema de uma estrutura colagenosa em um animal, em que o tratamento compreende a aplicação tópica da formulação vesicular na pele que circunda a estrutura colagenosa e em que as vesículas na formulação não contém nenhum agente farmacologicamente ativo não surfactante não lipídico.

2. Uso da formulação vesicular, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a estrutura colagenosa ser uma cartilagem dentro de uma articulação móvel.

3. Uso da formulação vesicular, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a estrutura colagenosa ser um tendão ou um ligamento.

4. Uso da formulação vesicular, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema ser devido à degradação dos fosfolipídios na superfície da cartilagem dentro de uma articulação móvel.

5. Uso da formulação vesicular, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema ser devido à depleção de fosfolipídios no líquido sinovial de uma articulação móvel.

6. Uso da formulação vesicular, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a perda de lubrificação e/ou da integridade estrutural e/ou edema ser devido à depleção de fosfolipídios entre o tendão ou ligamento e uma superfície sobre a qual este se desloca.

7. Uso da formulação vesicular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado por a mobilidade reduzida ser tratada por visco-suplementação.

8. Uso da formulação vesicular, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser no tratamento de mobilidade reduzida.

9. Uso da formulação vesicular, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a mobilidade reduzida estar associada a uma redução de fosfolipídios no líquido sinovial.

10. Uso da formulação vesicular, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por ser para o tratamento de tendinite.

11. Uso da formulação vesicular, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por ser para o tratamento de síndrome do túnel carpal.

12. Uso da formulação vesicular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado por o animal ser um humano, um animal de companhia ou um animal agrícola.

13. Uso da formulação vesicular, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado por o animal ser um ser humano e ter desde 45 a 85 anos de idade.

FIGURA 1

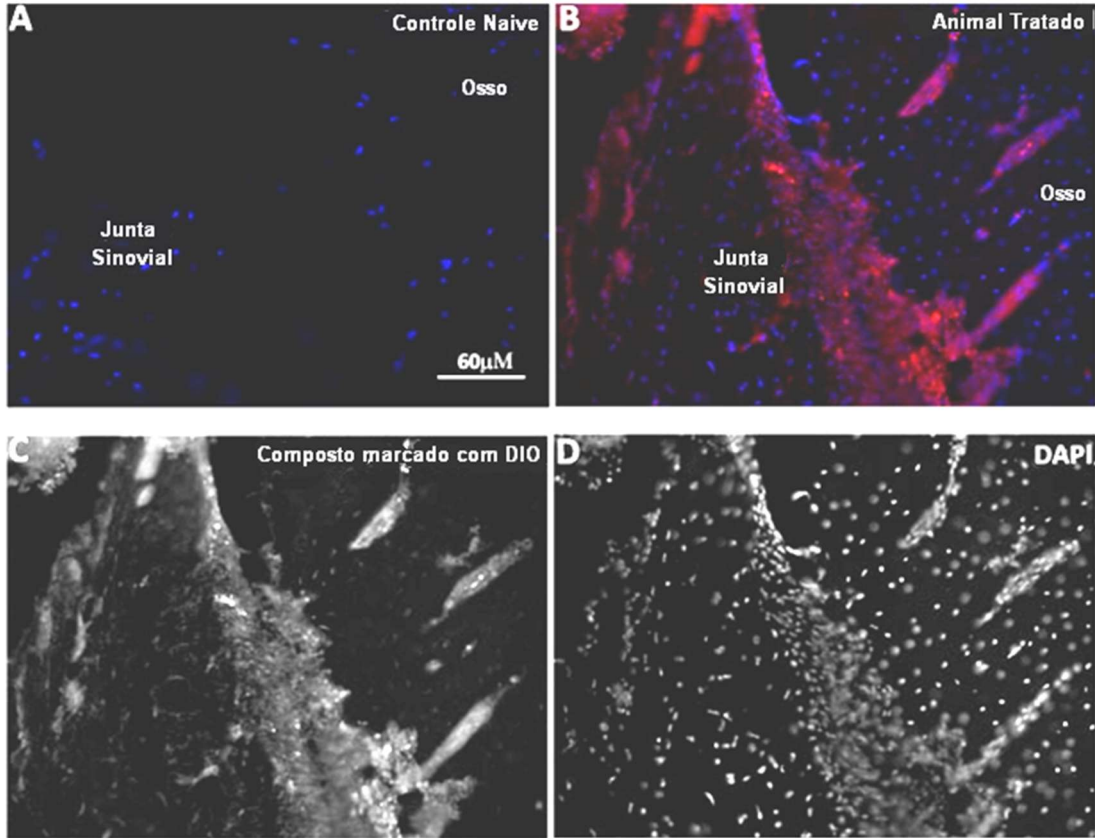


FIGURA 2

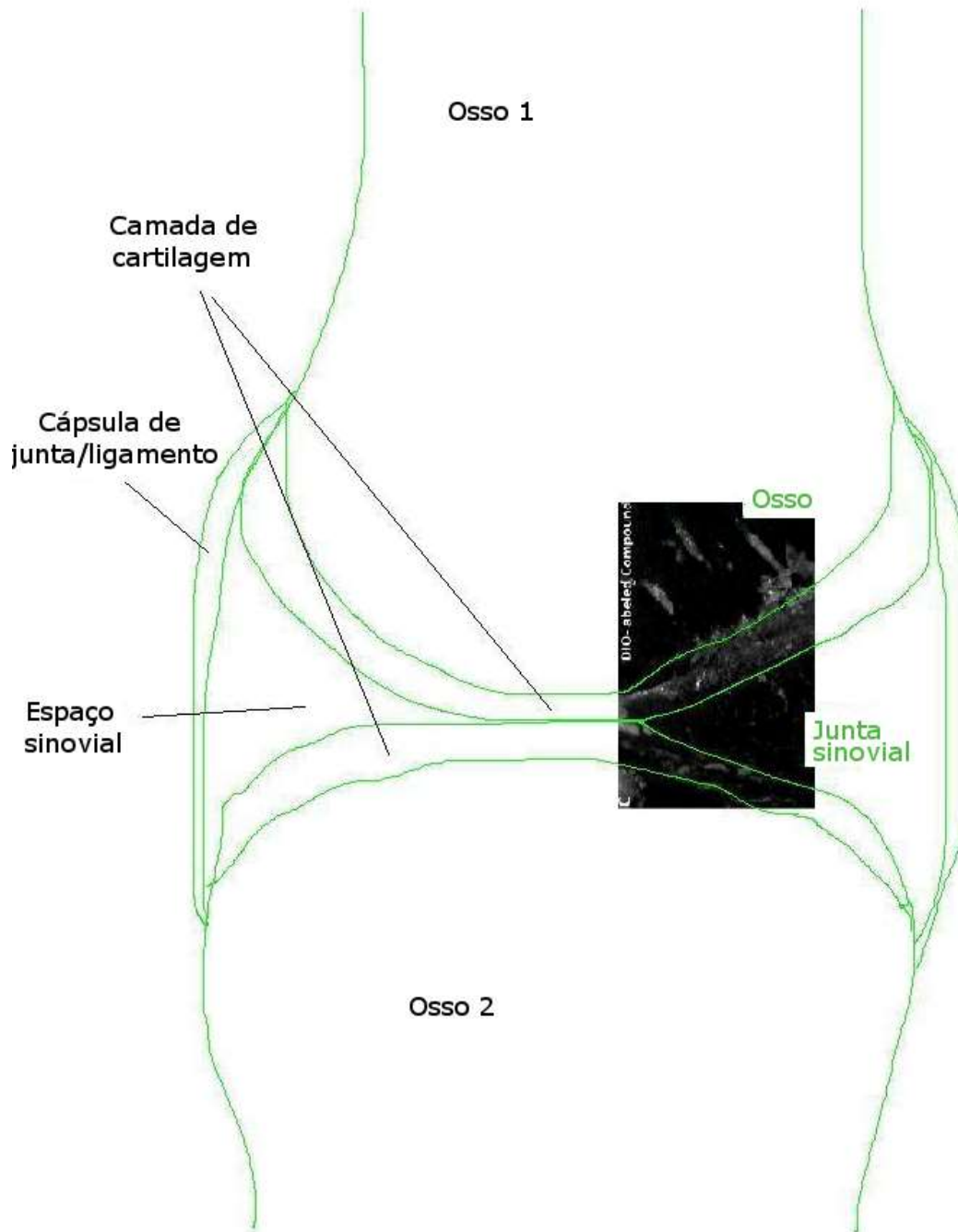


FIGURA 3

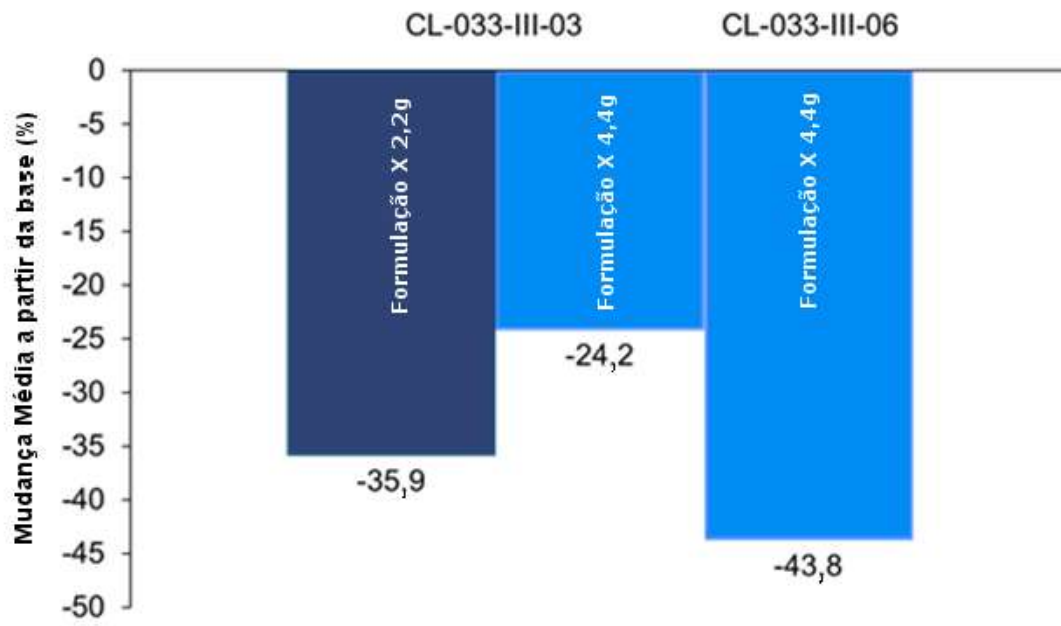


FIGURA 4

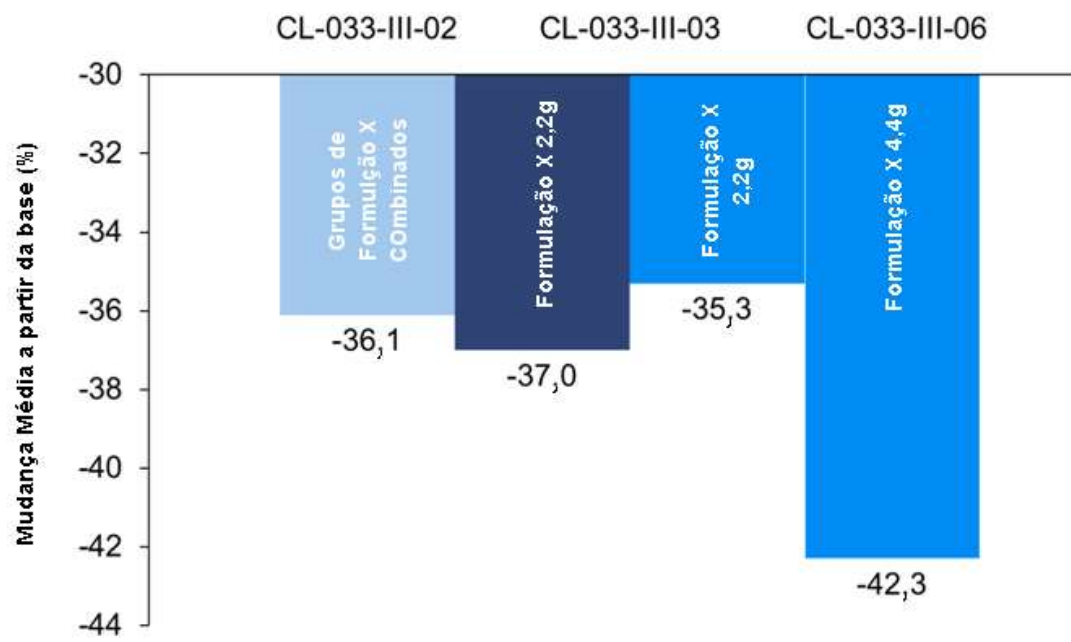


FIGURA 5

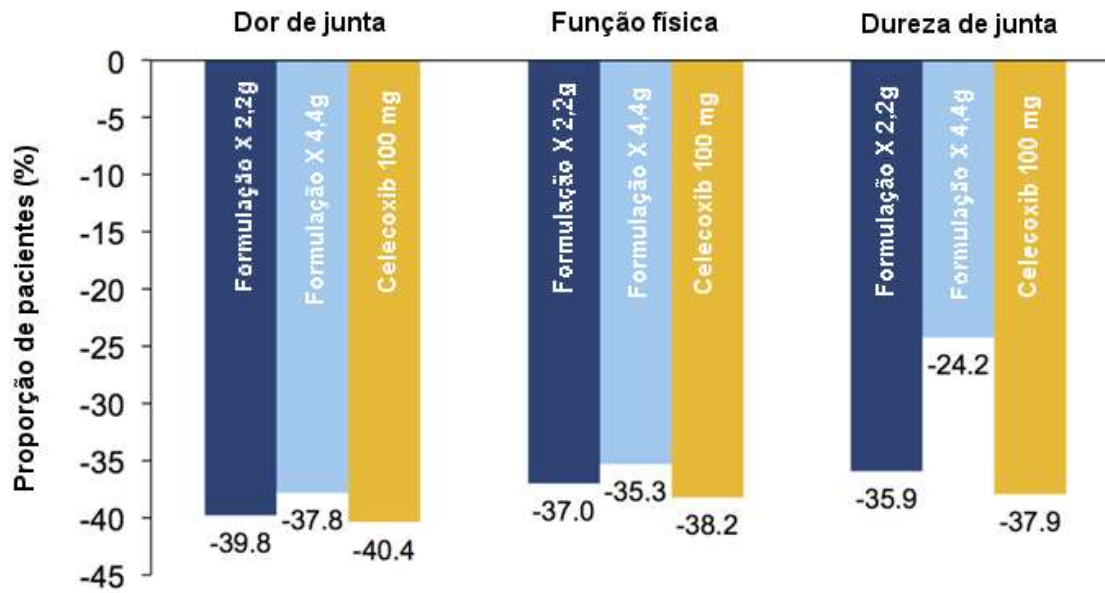
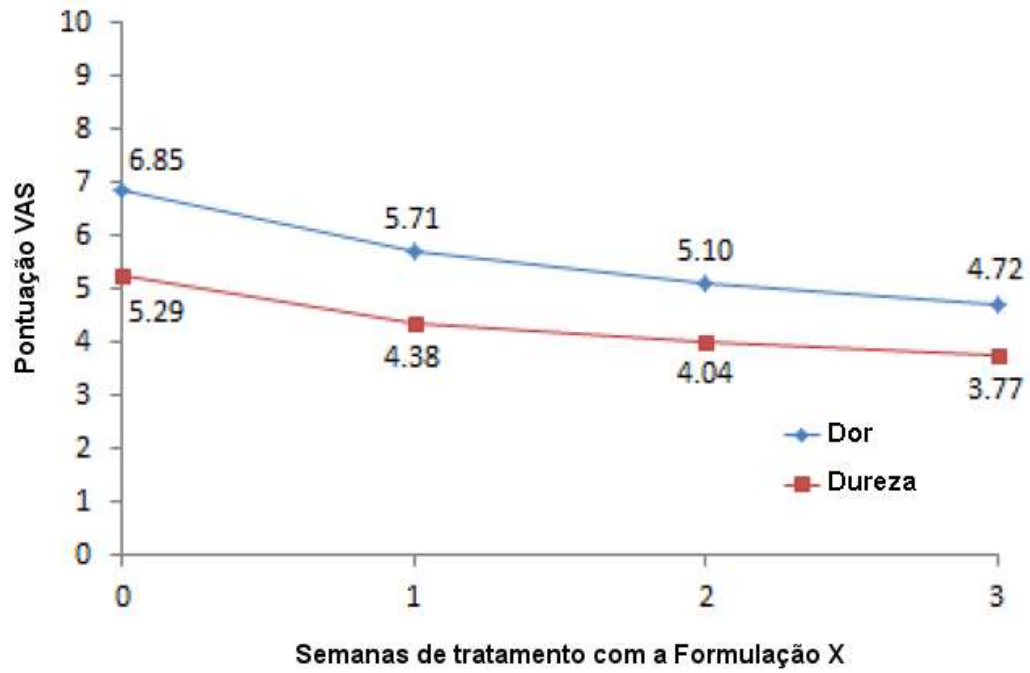


FIGURA 6



**FIGURA 7**

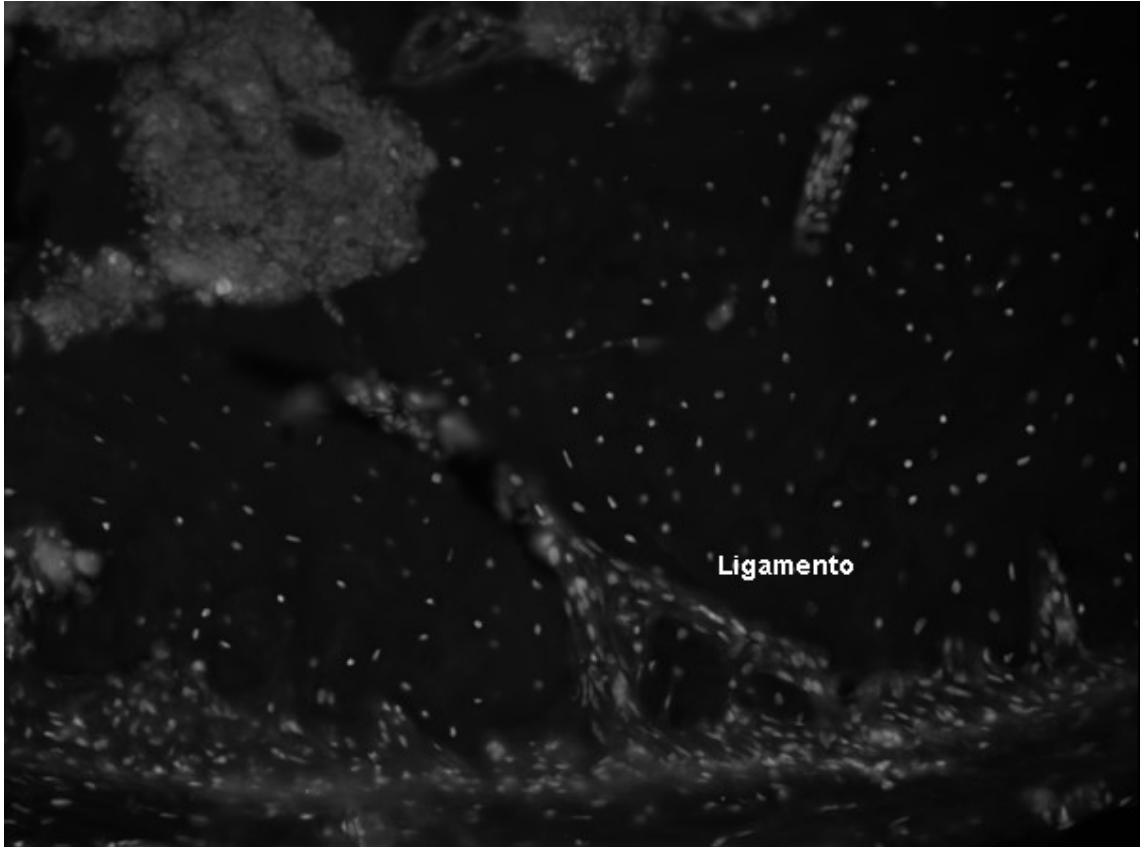


FIGURA 8

