



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

(11) PI 0009373-4 B1



* B R P I 0 0 9 3 7 3 B 1 *

(22) Data de Depósito: 29/03/2000

(45) Data da Concessão: 01/09/2015
(RPI 2330)

(54) Título: Composições farmacêuticas orais contendo triglicerídeos de cadeia longa e tensoativos lipofílicos

(51) Int.Cl.: A61K9/48; A61K9/66

(30) Prioridade Unionista: 01/04/1999 GB 9907715.8

(73) Titular(es): Cardinal Health 409, Inc., Catalent Pharma Solutions, Inc., R.P. Scherer Corporation

(72) Inventor(es): Elizabeth A. Perry, Henrik De Nijs, Josephine Joan Christine Ferdinando, Susan Chandler

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ORAIS CONTENDO
TRIGLICERÍDEOS DE CADEIA LONGA E TENSOATIVOS LIPOFÍLICOS"

Campo da Invenção

A invenção se refere a composições farmacêuticas para administração oral. Em particular, a invenção se refere a composições farmacêuticas líquidas adequadas para encapsulação em gel macio.

Fundamentos da Invenção

Sabe-se que inúmeros medicamentos requerem formulação na presença de ácidos graxos, como ácido oléico, para proporcionar as condições ótimas de biodisponibilidade. Por exemplo, ácidos graxos de cadeia longa podem ser predispostos para absorção linfática e, portanto, são úteis em formulações farmacêuticas em que o sistema linfático é o sítio de alvo desejado para o ingrediente ativo. Um dos problemas associados a formulações contendo ácidos graxos é que pode surgir instabilidade química devido a sua natureza ácida e à presença de grupos carboxila reativos. Pode ocorrer esterificação com moléculas de medicamentos contendo grupos álcool, ou transesterificação de moléculas de éster.

No passado, esse problema havia sido resolvido continuando-se o uso de ácidos graxos livres em formulações que são encapsuladas em cápsulas de gel macio e armazenando-se as cápsulas sob condições refrigeradas, para reduzir a taxa de reação entre o medicamento e os ácidos graxos. Entretanto, quando o medicamento não é suficientemente solúvel na formulação, os processos de armazenamento no frio resultam em cristalização, que, por sua vez, necessita equilibrar

as cápsulas à temperatura ambiente para assegurar a dissolução do cristal antes do consumo. Portanto, são necessários regimes de armazenamento complexos durante toda a cadeia de suprimento para uso dessas formulações.

5 Lacy et al., no Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT) WO 95/24893, publicado em 21 de setembro de 1995, apresenta um sistema de veículo para um medicamento hidrofóbico, que compreende um óleo digerível e um tensoativo farmacologicamente aceitável para a dispersão do óleo in vivo com a administração do sistema de veículo, o tensoativo compreendendo um componente tensoativo hidrofílico, que não inibe substancialmente a lipólise do óleo digerível, e um componente tensoativo lipofílico, que reduz substancialmente o efeito inibidor do tensoativo hidrofílico. Óleos digeríveis adequados são ésteres completos ou parciais de ácidos graxos de cadeia média ($C_8 - C_{12}$) ou de cadeia longa ($C_{14} - C_{22}$) com álcoois mono-, di- ou poliídricos de baixo peso molecular (até C_6). Triglicerídeos de médio comprimento de cadeia ou misturas de tri- e diglicerídeos de cadeia longa que 10 contêm monoglicerídeos são particularmente preferidos. O óleo de coco fracionado é um óleo preferido.

Os tensoativos lipofílicos usados incluem ácidos graxos; mono- e/ou diglicerídeos de ácidos graxos; ésteres acético, succínico, láctico, cítrico e/ou tartárico de mono- e/ou diglicerídeos de ácidos graxos; mono- e/ou diésteres propileno glicólicos de ácidos graxos; ésteres poliglicerólicos de ácidos graxos; etoxilatos de óleo de rícino; etoxi- 25

latos de ácidos e ésteres; e ésteres de sorbitano de ácidos graxos.

Os tensoativos hidrofílicos usados têm um valor de equilíbrio hidrofílico/lipofílico (HLB) maior que 10 e incluem fosfolipídios; derivados de polioxietileno sorbitano ácido graxo; etoxilatos de óleo de rícino ou de óleo de rícino hidrogenado; etoxilatos de ácidos graxos; etoxilatos de álcoois; copolímeros e copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno; tensoativos aniônicos e tensoativos de alquilfenol.

As formulações podem conter etanol como um co-solvente, e são apresentadas formulações contendo até 15% em peso de etanol.

Perry et al., no Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT) WO 97/40823, publicado em 6 de novembro de 1997, apresenta uma composição farmacêutica compreendendo um medicamento hidrofóbico; um óleo digerível selecionado de triglicerídeos ou ésteres propileno glicólicos de ácidos graxos de médio comprimento de cadeia ($C_8 - C_{12}$) ou de longo comprimento de cadeia ($C_{13} - C_{22}$); monolaurato de propileno glicol (lauroglicol), um tensoativo lipofílico que compreende um glicerídeo de um ácido graxo C_5 a C_{10} ; e um tensoativo hidrofílico que seja um polioxietileno óleo de rícino hidrogenado, em que o óleo digerível está presente em uma quantidade na faixa de 3,0 a 12,0% em peso da composição, e a razão em peso de tensoativo hidrofílico para tensoativo lipofílico está na faixa de 1:1,5 a 1:2,5. As formulações podem conter etanol como um co-solvente para o medicamento, e são

apresentadas formulações contendo 15 - 25% em peso de etanol.

Ainda há necessidade de composições farmacêuticas com melhor estabilidade, que promovam absorção sistêmica.

5 Sumário da Invenção

A invenção apresenta uma composição farmacêutica líquida, em que o ingrediente ativo está dissolvido em um veículo líquido compreendendo uma combinação de glicerídeos de cadeia longa e tensoativo lipofílico. A composição de acordo com a invenção é estável e promove a absorção sistêmica, e pode ser usada para formulações orais contendo medicamentos ou ingredientes ativos suscetíveis aos efeitos adversos dos grupos carboxila nos ingredientes de veículo. A invenção é particularmente útil para formulações orais contendo undecanoato de testosterona (também chamado de TU).

De acordo com a invenção, apresenta-se uma composição farmacêutica líquida compreendendo um medicamento dissolvido em um veículo líquido, o veículo líquido compreendendo:

20 a) um glicerídeo de um ácido graxo de cadeia longa, com uma cadeia contendo de 14 a 22 átomos de carbono, e presente em uma quantidade de cerca de 15% a cerca de 70% em peso, de preferência de cerca de 15% a cerca de 60% em peso do veículo líquido;

25 b) um tensoativo lipofílico com um HLB de menos de 10, e presente em uma quantidade de cerca de 30% a cerca de 60% em peso do veículo líquido.

A composição de acordo com a invenção contém um veículo líquido que é substancialmente livre de ácidos graxos livres e contém menos de 10% em peso de etanol.

A composição também pode compreender um tensoativo hidrofílico, que pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0% a cerca de 35% em peso do veículo líquido.

Em uma modalidade da invenção, apresenta-se uma composição farmacêutica líquida para administração oral, com undecanoato de testosterona dissolvido em um veículo líquido, o veículo líquido consistindo essencialmente em:

- a) um glicerídeo de um ácido graxo de cadeia longa, com uma cadeia contendo de 14 a 22 átomos de carbono; e
- b) lauroglicol.

Descobriu-se agora que o problema de estabilidade associado a ácidos graxos livres pode ser evitado com o uso de glicerídeos em que os ácidos graxos são esterificados com glicerol, para formar um composto neutro que seja menos reativo. Assim, a invenção minimiza ou exclui o uso de ácidos graxos livres nas composições.

Glicerídeos adequados para uso na invenção são mono-, di- e triglicerídeos. Glicerídeos preferidos são triglicerídeos, pois contêm o teor mais elevado de ácidos graxos. Glicerídeos de cadeia longa podem liberar ácidos graxos de cadeia longa após a lipólise no trato gastrointestinal. Os triglicerídeos de cadeia longa são desejáveis para promover a absorção linfática de maneira similar aos respectivos ácidos graxos. Veja, por exemplo, Henk de Nijs, Acta Technol., 33(4), pp. 163 - 168 (1987), que discute o aumento

da absorção linfática com o uso de triglicerídeos e os diferentes mecanismos de absorção envolvidos com ácidos graxos de cadeia longa e média.

Na presente invenção, a presença do tensoativo lipofílico e, opcionalmente, do tensoativo hidrofílico adicional aumenta a solubilidade de medicamentos no veículo de triglicerídeo líquido, mantendo, ao mesmo tempo, a estabilidade da composição.

A invenção é particularmente útil em composições farmacêuticas contendo medicamentos, isto é, ingredientes ativos, compostos, pró-medicamentos e outros, que encontrem problemas de estabilidade quando combinados com ácidos graxos livres. Composições preferidas da invenção são aquelas contendo undecanoato de testosterona (TU).

15 Descrição Detalhada da Invenção

Conforme aqui usado e nas reivindicações, os termos "medicamento" e "ingrediente ativo" são usados como sinônimos, para se referirem a compostos ou estruturas moleculares farmacêuticas. Quando usados no contexto da invenção, os termos se referem a compostos farmacêuticos que podem ser usados em associação com o veículo líquido da invenção, para produzir a composição farmacêutica resultante.

A expressão "substancialmente livre de ácidos graxos livres", conforme usada no contexto da descrição das composições farmacêuticas de acordo com a invenção, significa que o veículo líquido contém menos de 1% em peso de ácidos graxos que não sejam esterificados em um poliol, como glicol.

A invenção inclui uma composição farmacêutica líquida compreendendo um medicamento dissolvido em um veículo líquido, o veículo líquido compreendendo:

5 a) um glicerídeo de um ácido graxo de cadeia longa contendo de 14 a 22 átomos de carbono, presente em uma quantidade de cerca de 15% a cerca de 70% em peso, de preferência de cerca de 15% a cerca de 60% em peso do veículo; e

b) um tensoativo lipofílico com um HLB de menos de 10 e presente em uma quantidade de cerca de 30% a cerca de 10 60% em peso do veículo.

A composição de acordo com a invenção contém um veículo líquido que seja substancialmente livre de ácidos graxos livres e contém, de preferência, menos de 10% em peso de etanol.

15 A composição também pode compreender um tensoativo hidrofílico, que pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0% a cerca de 35% em peso do veículo.

Medicamentos ou ingredientes ativos adequados que podem ser usados na invenção são aqueles que encontram problemas de estabilidade na presença de ácidos graxos livres. Esses medicamentos ou pró-medicamentos incluem, mas não se limitam a, compostos contendo grupos éster que possam resultar em transesterificação, compostos contendo grupos amida, compostos contendo grupos álcool que possam resultar na formação de éster, e compostos que contenham grupos amina que 20 possam resultar na formação de amida. Exemplos desses medicamentos ou ingredientes ativos incluem undecanoato de testosterona, hexanoato de hidroxiprogesterona e outros ésteres 25

esteróides, palmitato de retinila, fenofibrato, halofantrina, retinol e tocoferol. Composições preferidas da invenção são aquelas contendo undecanoato de testosterona como ingrediente ativo.

5 Triglicerídeos de cadeia longa (C_{14} - C_{22}) adequados para uso na invenção incluem, mas não se limitam a, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de açafrão, azeite, óleo de semente de damasco, óleo de gergelim, óleo de semente de algodão, óleo de semente de girassol, azeite-de-dendê e óleo de colza. Os triglicerídeos
10 estão presentes em quantidades de cerca de 15% a cerca de 70% em peso do veículo líquido, de preferência na quantidade de cerca de 40% a cerca de 60% em peso do veículo líquido.

Monoglicerídeos de cadeia longa adequados que podem ser usados incluem monooleato de glicerila.
15

Tensoativos lipofílicos adequados para uso na invenção são aqueles com um valor de HLB de menos de 10 ($HLB < 10$). Tensoativos lipofílicos com um HLB de menos de 10 que podem ser usados incluem, mas não se limitam a, mono- e diglicerídeos de ácidos graxos; ésteres acético, succínico, láctico, cítrico e tartárico de mono- e diglicerídeos de ácidos graxos; mono- e diésteres propileno glicólicos de ácidos graxos; ésteres poliglicerólicos de ácidos graxos; etoxilatos de óleo de rícino e de óleo de rícino hidrogenado; etoxilatos de ácidos e ésteres; ésteres de sorbitano de ácidos graxos; glicerídeos poliglicolizados insaturados; etoxilatos de álcoois; e copolímeros e copolímeros em bloco de polioxi-etileno-polioxipropileno.
20
25

Exemplos de mono- e diglicerídeos de ácidos graxos que podem ser usados como o tensoativo lipofílico incluem, por exemplo, mono/dicaprilato de glicerila, mono-, dicaprilato/caprato de glicerila, monocaprilato de glicerila, mono-
5 estearato de glicerila, mono/di-ricinoleato de glicerila, caprilato/caprato de glicerila, monooleato de glicerila, dilaurato de glicerila e monoestearato de glicerila.

Ésteres acético, succínico, láctico, cítrico e/ou tartárico de mono- e/ou diglicerídeos de ácidos graxos que
10 podem ser usados como o tensoativo lipofílico incluem monoglicerídeos acetilados destilados, succinato de diglicerila caprílica/cáprica, monoglicerídeos mono/di-succinilados, estearato citrato de glicerila, monoestearato/citrato/lactato de glicerila, cocato/citrato/lactato de glicerila.

15 Mono- e/ou diésteres propileno glicólicos de ácidos graxos que podem ser usados incluem, por exemplo, (propileno glicol monolaurato) de lauroglicol e dicaprilato/dicaprato de propileno glicol.

Ésteres poliglicerólicos de ácidos graxos adequados como o tensoativo lipofílico incluem oleato de poliglicerila.
20

Etoxilatos de óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado com baixo teor de etoxilato e um HLB de menos de 10 também podem ser usados, por exemplo, 5 moles de óxido de
25 etileno reagidos com 1 mol de óleo de rícino.

Etoxilatos de ácidos e ésteres formados pela reação de óxido de etileno com ácidos graxos ou ésteres glicéricos de ácidos graxos que podem ser usados incluem polio-

xietileno (4) ácido láurico, polioxietileno (2) ácido esteárico, polioxietileno (3) ácido esteárico, dioleato de glicerila 12 EO.

Ésteres de sorbitano de ácidos graxos adequados para uso como o tensoativo lipofílico incluem, por exemplo, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano.

Exemplos de glicerídeos poliglicolizados insaturados incluem óleo de semente de damasco polioxietilado, óleo de milho polioxietilado, óleo hidrogenado polioxietilado.

Etoxilatos de álcoois que podem ser usados incluem éter oleílico polioxietilado (3), éter oleílico polioxietilado (2).

Exemplos de copolímeros e copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno também podem ser usados como o tensoativo lipofílico.

O tensoativo lipofílico é usado em uma quantidade que varia de cerca de 30% a cerca de 60% em peso, tipicamente de cerca de 40% a cerca de 60% em peso do veículo líquido.

Tensoativos lipofílicos preferidos para uso no veículo líquido são mono- e/ou diésteres propileno glicólicos de ácidos graxos. O mais preferido é o (propileno glicol monolaurato) de lauroglicol como o tensoativo lipofílico.

Em uma modalidade adicional, um tensoativo hidrofílico farmacologicamente aceitável com um valor de HLB maior que 10 ($HLB > 10$) pode ser usado, além do glicerídeo de cadeia longa e ingrediente tensoativo lipofílico da presente

invenção. Exemplos de tensoativos hidrofílicos que podem ser usados incluem:

a) fosfolipídios, em particular lecitinas, de preferência lecitinas de soja;

5 b) derivados de polioxietileno sorbitano ácidos graxos, por exemplo, monolaurato de polioxietileno (20), monopalmitato de polioxietileno (20), monopalmitato de polioxietileno (20), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano e monooleato de polioxietileno (20);

10 c) etoxilatos de óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado, por exemplo, polioxietileno (35) óleo de rícino, polioxietileno (40) óleo de rícino hidrogenado, polioxietileno (40) óleo de rícino e polioxietileno (60) óleo de rícino hidrogenado;

15 d) etoxilatos de ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno (8), monolaurato de polioxietileno (30), estearato de polioxietileno (20), oleato de polioxietileno (15);

20 e) etoxilatos de álcoois, por exemplo, éter polioxietileno (10) oleílico, éter polioxietileno (30) oleílico, éter graxo C₁₂ - C₁₄ de polioxietileno (20);

f) copolímeros e copolímeros em blocos de polioxietileno-polioxipropileno;

25 g) tensoativos de alquilfenol, por exemplo, polioxietileno (9-10) nonilfenol, polioxietileno (9) nonilfenol;

h) triglicerídeos de cadeia média poliglicolizados saturados, por exemplo, uma combinação de caprilato de glicerila e caprilato/caprato de polietileno glicol (8).

As composições podem conter até 40% em peso de tensoativo hidrofílico, com base no peso do veículo líquido.

Outros ingredientes ou aditivos convencionais podem ser usados nas composições de acordo com a invenção. Por exemplo, antioxidantes, como d-alfa-tocoferol, BHA, BHT, e co-solventes, como etanol, éter dietileno glicol monoetílico, plastificantes, como propileno glicol, e outros.

Composições de acordo com a invenção podem ser preparadas usando-se processos convencionais, como os descritos por Lacy et al., Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT) WO 95/24893, publicado em 21 de setembro de 1995. Um processo típico para a preparação de sistemas de veículo da invenção começa com a pesagem do componente oleoso em um recipiente de aço inoxidável adequado e, então, a pesagem do tensoativo lipofílico e sua adição ao recipiente. A mistura dos dois líquidos é realizada com o uso de um misturador de homogeneização ou outro dispositivo de alto cisalhamento. Se o material for sólido à temperatura ambiente, aplica-se calor suficiente para assegurar a fluidez, sem decomposição química. Caso usado, o tensoativo hidrofílico é adicionado aos outros dois componentes. Se for usado um solvente hidrofílico, ele é adicionado por último com misturação. O medicamento é, então, pesado e adicionado aos líquidos combinados, e se continua a misturação até se preparar uma solução ou suspensão homogênea. A formulação é, então, desaerada antes da encapsulação em cápsulas macias ou duras. Em alguns casos, a formulação de enchimento pode ser mantida

a uma temperatura elevada, usando-se um recipiente encamisado adequado para auxiliar no processamento.

As composições podem ser encapsuladas em cápsulas de gel macio ou invólucro duro. Processos de encapsulação em gel macio são ensinados em Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Lachman & Leiberman, 2ª Edição, publ. por Henry Kimpton Publishers, Londres). Processos de encapsulação de enchimento líquido em invólucros duros são apresentados em Hardcapsules - Development and Technology, editado por K. Ridgeway (publicado pela Pharmaceutical Press) (1987).

A invenção será agora ilustrada pelos Exemplos a seguir, que não devem ser tomados como limitações à invenção.

EXEMPLOS

Exemplos 1A a 14A

Preparação de Formulações de Veículo Líquidas

Quatorze formulações de veículo líquidas foram preparadas conforme medidas em partes em peso e continham os seguintes respectivos ingredientes:

<u>Exemplo</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>% (p/p)</u>
1	Óleo de soja	15
	Lauroglicol	60
	Monopalmitato de polioxietileno (20)	25
2	Óleo de amendoim	25
	Lauroglicol	40
	Monopalmitato de polioxietileno (20)	35
3	Óleo de amendoim	40
	Lauroglicol	60

4	Óleo de amendoim	40
	Monooleato de glicerila	60
5	Óleo de rícino	60
	Lauroglicol	40
6	Óleo de soja	50
	Lauroglicol	50
7	Óleo de soja	20
	Mono/dicaprilato de glicerila	50
	Caprilato de glicerila e caprilato/ caprilato de polietileno glicol (8)	30
8	Óleo de rícino	60
	Mono/dicaprilato de glicerila	40
9	Óleo de rícino	40
	Lauroglicol	55
	Etanol	5
10	Óleo de rícino	30
	Mono/dicaprilato de glicerila	40
	Polioxietileno (35) óleo de rícino	30
11	Óleo de rícino	50
	Lauroglicol	30
	Caprilato de glicerila e caprilato/ caprilato de polietileno glicol (8)	20
12	Óleo de amendoim	40
	Monooleato de glicerila	30
	Polioxietileno (35) óleo rícino	25
	Etanol	5
13	Óleo de amendoim	25
	Lauroglicol	60

	Caprilato de glicerila e caprilato/ ca-	
	prato de polietileno glicol (8)	15
14	Óleo de amendoim	60
	Mono/dicaprilato de glicerila	40

Exemplos 1B a 14B

Preparação de Composições Farmacêuticas Contendo
Formulações de Veículo Líquidas

Composições contendo um ingrediente ativo e veícu-
5 lo líquido foram preparadas misturando-se 88 partes em peso
de cada formulação de veículo líquida conforme preparada nos
Exemplos 1A a 14A juntamente com 12 partes em peso de unde-
canoato de testosterona (TU). A composição resultante conti-
nha undecanoato de testosterona em forma estável, que era
10 adequada para encapsulação na preparação de cápsulas de gel
macio.

EXEMPLO 15

Teste de Estabilidade Comparativa de Undecanoato
de Testosterona (TU)

15 Ensaio de estabilidade acelerada foram conduzidos
usando-se composições farmacêuticas contendo undecanoato de
testosterona como o ingrediente ativo em amostras usando o
veículo líquido de acordo com a invenção e uma amostra de
controle de veículo líquido.

20 Cinco amostras contendo undecanoato de testostero-
na foram preparadas de acordo com as formulações apresenta-
das nos Exemplos 1B a 5B. Preparou-se a amostra de controle
contendo undecanoato de testosterona em combinação com ácido

oléico. Todas as seis amostras foram, então, armazenadas durante um período de três meses.

Após o período de três meses, cada amostra resultante foi analisada quanto ao teor de undecanoato de testosterona. Verificou-se que as cinco amostras contendo a composição preparada de acordo com a invenção continham pelo menos 86% e até pelo menos 90% do ingrediente ativo, ao passo que se verificou que a amostra de controle continha menos de 70% do teor original de undecanoato de testosterona.

Em conclusão, os dados demonstram que as amostras preparadas de acordo com a invenção exibiram uma maior longevidade do ingrediente ativo original (isto é, undecanoato de testosterona) ao armazenamento, quando comparadas à amostra de controle contendo o ingrediente ativo com ácido oléico.

Aplicabilidade Industrial

A invenção é utilizável na produção de composições farmacêuticas para administração oral, em que se saiba que o medicamento ou ingrediente ativo tenha problemas de estabilidade associados ao uso de ácidos graxos livres. Exemplos desses medicamentos ou ingredientes ativos incluem hormônios sexuais, como undecanoato de testosterona. As composições da invenção aumentam a solubilidade desses compostos e melhoram sua estabilidade ao armazenamento, e podem ser vantajosamente usadas em formulações de cápsula de gel macio ou de invólucro duro.

As exposições completas de todas as patentes, pedidos de patentes e publicações são aqui incorporadas por

referência como se cada uma fosse individualmente incorporada por referência. A invenção foi descrita com referência a várias modalidades e técnicas específicas e preferidas. Entretanto, deve-se entender que muitas variações e modificações podem ser feitas, mantendo-se dentro do espírito e âmbito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica líquida tendo undecanoato de testosterona dissolvido em um veículo líquido, **CHARACTERIZADA** pelo veículo líquido compreender:

5 a) um glicerídeo de um ácido graxo de cadeia longa tendo de 14 a 22 átomos de carbono, presente em uma quantidade de 15% a 70% em peso do veículo líquido; e

b) um tensoativo lipofílico selecionado do grupo consistindo de: mono- e diglicerídeos de ácidos graxos; ésteres acético, succínico, láctico e tartárico de mono- e diglicerídeos de ácidos graxos; mono- e di-ésteres de propilenoglicol de ácidos graxos; óleo de rícino e óleo de rícino hidrogenado etoxilados; ácido e ésteres etoxilados; ésteres de sorbitano de ácidos graxos; glicerídeos poliglicolizados insaturados; álcoois etoxilados; co-polímeros e co-polímeros em bloco de polioxietileno-propileno; e combinação dos mesmos, com um HLB inferior a 10,

em que o referido veículo líquido é livre de ácidos graxos livres.

15 2. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo tensoativo lipofílico estar presente em uma quantidade de 30% a 60% em peso do veículo líquido.

3. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo glicerídeo ser um triglicerídeo de cadeia longa tendo 14 a 20 átomos de carbono.

20 4. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 3, **CHARACTERIZADA** pelo triglicerídeo de cadeia longa ser escolhido do grupo consistindo de óleo de amendoim, óleo de soja, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de cártamo, óleo de oliva, óleo de semente de damasco, óleo de sésamo, e suas combinações.

25 5. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo glicerídeo de um ácido graxo de cadeia longa ser um mono- ou diglicerídeo.

6. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADA** pelo glicerídeo de um ácido graxo de cadeia longa ser o monoglicerídeo gliceril mono-oleato.

30 7. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo tensoativo lipofílico ser um mono-éster de propilenoglicol de um ácido graxo.

8. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 7, **CHARACTERIZADA** pelo tensoativo lipofílico ser lauroglicol.

35 9. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** por adicionalmente compreender um tensoativo hidrofílico.

10. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo tensoativo hidrofílico ser selecionado do grupo que consiste de: fosfolípidos, derivados de polioxietileno sorbitano de ácidos graxos, óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado etoxilados, ácidos graxos etoxilados, álcoois etoxilados, co-polímeros e co-polímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno, tensoativos alquilfenóis, triglicerídeos de cadeia média poliglicolizados, e suas combinações.

5

11. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** por ainda compreender etanol.

12. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** por conter menos que 15% em peso de etanol.

10

13. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo tensoativo lipofílico ser lauroglicol.

14. Composição farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo glicerídeo de um ácido graxo de cadeia longa ser um triglicerídeo.

15

15. Cápsula de gel, **CARACTERIZADA** por conter a composição farmacêutica líquida definida na reivindicação 1.

16. Cápsula de gel, **CARACTERIZADA** por conter a composição farmacêutica líquida definida na reivindicação 13.

20

17. Cápsula com envoltório duro **CARACTERIZADA** por conter a composição farmacêutica líquida definida na reivindicação 1.

18. Cápsula com envoltório duro, **CARACTERIZADA** por conter a composição farmacêutica líquida definida na reivindicação 13.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ORAIS CONTENDO TRIGLICERÍDEOS DE CADEIA LONGA E TENSOATIVO LIPOFÍLICOS"

A invenção aqui apresentada se refere a composi-
5 ções farmacêuticas líquidas para administração oral, que
contêm um medicamento ou ingrediente ativo dissolvido em um
veículo ou excipiente líquido, em que o veículo líquido com-
preende um glicerídeo de um ácido graxo de cadeia longa com
14 a 22 átomos de carbono e um tensoativo lipofílico com um
10 HLB de menos de 10. As composições da invenção proporcionam
maior estabilidade do medicamento ou ingrediente ativo e
contêm um veículo líquido que é menos reativo com o medica-
mento ou ingrediente ativo do que ácidos graxos livres. Em
uma modalidade, as composições farmacêuticas líquidas contêm
15 undecanoato de testosterona, um triglicerídeo de cadeia lon-
ga e lauroglicol. As composições podem ser administradas por
via oral e formuladas em forma de cápsula de gel macio ou
invólucro duro.