



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

(11) PI 0704542-5 B1



(22) Data do Depósito: 15/05/2007

(45) Data de Concessão: 30/07/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA QUANTIDADE FARMACEUTICAMENTE EFICAZ DE ANESTÉSICO E AGENTE GELIFICANTE, PRODUTO E MÉTODO DE TRATAMENTO

(51) Int.Cl.: A61K 31/167; A61K 31/745; A61K 31/24; A61K 31/245; A61K 47/44; (...).

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP.

(72) Inventor(es): ANDRÉ LUIZ ROTOLO SILVA; MICHELLE FRANZ MONTAN; FRANCISCO CARLOS GROPPPO; MARIA CRISTINA VOLPATO; JOSÉ RANALI; LEONARDO FERNANDES FRACETO; ENEIDA DE PAULA.

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA QUANTIDADE FARMACEUTICAMENTE EFICAZ DE ANESTÉSICO E AGENTE GELIFICANTE, PRODUTO E MÉTODO DE TRATAMENTO. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para gel anestésico local direcionado ao uso tópico em procedimentos odontológicos. A composição farmacêutica compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo menos um anestésico e pelo menos um agente gelificante, onde a dita composição apresenta uma viscosidade mínima de 30 Pa.s, quando submetida a uma variação de temperatura de 5°C a 50°C. A invenção apresentada possibilita maior penetração do anestésico através de uma viscosidade estável que mantém o fármaco por mais tempo e em maior concentração no local de ação, aumentando o tempo da anestesia, diminuindo sua toxicidade e restringindo a ação do fármaco ao local de aplicação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA QUANTIDADE FARMACEUTICAMENTE EFICAZ DE ANESTÉSICO E AGENTE GELIFICANTE, PRODUTO E MÉTODO DE TRATAMENTO"**.

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas de géis anestésicos locais com estável viscosidade quando submetidas a uma faixa de temperatura de 5°C até 50°C, para aplicação tópica em mucosa bucal e direcionada para uso em procedimentos odontológicos.

10 Descrição do estado da técnica

A anestesia local é o método de controle da dor mais empregado em odontologia. Entretanto, este procedimento é um dos mais poderosos agentes indutores de estresse nos pacientes, principalmente devido à utilização de agulhas. A anestesia tópica é o principal método utilizado para minimizar a dor provocada pela punção durante o procedimento da anestesia local (Martin et al., Topical anesthesia: differentiating the pharmacological and psychological contributions to efficacy – Anesth Prog. 1994).

A anestesia tópica tem demonstrado grande eficácia na redução do desconforto da punção em quase todos os casos, exceto para a mucosa palatina e em anestésias tronculares (Meechan JG., Intra-oral topical anaesthetics: a review – J Dent. 2000; Meechan JG., Effective topical anaesthetic agents and techniques – Dent Clin North Am. 2002).

A eficácia da anestesia tópica depende de alguns fatores como: agente anestésico utilizado, tempo de aplicação do anestésico tópico, sítio de aplicação, diâmetro da agulha utilizada, além da profundidade da penetração da agulha (Meechan JG., Effective topical anaesthetic agents and techniques – Dent Clin North Am. 2002).

O anestésico tópico mais utilizado é a benzocaína a 20% na forma farmacêutica gel, devido ao rápido início de ação (30 segundos), gosto aceitável e ausência de absorção sistêmica (Prenosch et al., Comparison of topical EMLA 5% oral adhesive to benzocaine 20% on pain experienced during palatal anesthetic infiltration in children – Pediatr Dent. 2001).

Anestésicos do grupo éster, como a benzocaína e a tetracaína, ainda usa-

dos como anestésicos tópicos em Odontologia, possuem maior potencialidade alérgica do que os pertencentes ao grupo amida (Meechan JG., Effective topical anesthetic agents and techniques – Dent Clin North Am. 2002). A eficácia da benzocaína em minimizar a dor à punção em anestesia infiltrativa na região anterior da maxila e em mucosa palatina já foi demonstrada (Rosa et al., Larrador MA. Clinical effectiveness of lidocaine and benzocaine for topical anesthesia – Anesth Prog. 1999; Nusstein et al., Effectiveness of 20% benzocaine as a topical anesthetic for intraoral injections. Anesth Prog. 2003). No entanto, sua eficácia como anestésico tópico não foi significativa previamente à anestesia regional do nervo alveolar inferior (Meechan JG., Effective topical anaesthetic agents and techniques – Dent Clin North Am. 2002).

Nos últimos anos, a mistura eutética de dois anestésicos a base de lidocaína e prilocaína (EMLA® Astra Zeneca) tem desempenhado a maior eficácia em comparação à benzocaína e à lidocaína (Vickers et al., Pulpa anaesthesia from an application of a eutectic topical anesthetic - Quintessence Intl.1993). A sigla EMLA, do inglês Eutectic Mixture of Local Anesthetics, designa uma mistura eutética de anestésicos locais. Esta denominação é dada quando a combinação dos agentes (lidocaína e prilocaína) apresenta ponto de fusão inferior ao apresentado pelas substâncias em suas formas isoladas. A lidocaína, a prilocaína e a mistura eutética possuem ponto de fusão 69°C, 37°C e 17°C respectivamente. Esta propriedade permite que o agente anestésico fique na forma de óleo na temperatura da cavidade bucal (37°C), provocando um aumento na absorção local do agente anestésico (Vickers et al., Pulpa anaesthesia from an application of a eutectic topical anesthetic - Quintessence Intl.1993). O EMLA foi elaborado há aproximadamente 20 anos para uso dermatológico e na última década vêm sendo testado para uso intra-oral.

Estudos apontam para a eficácia do EMLA em aplicação tópica, permitindo a execução de procedimentos como instrumentação periodontal (Svensson et al., Efficacy of a topical anesthetic on pain and unpleasantness during scaling of gingival pockets –Anesth Prog 1994; Perry et al., Effectiveness of a transmucosal lidocaine delivery system for local anaesthesia during scaling and root planing – J Clin Periodontol 2005), dentística (Vickers et al., Pulpal anaesthesia from an application of a eutectic topical anesthetic - Quintessence Intl.1993; Vickers et al., Pharmacokinetics of EMLA cream 5% application to oral mucosa – Anesth Prog 1997) e em alguns casos de extrações e biopsia (Taware et al., A bioadhesive delivery system as an alternative to infiltration anesthesia – Oral Surg Oral Méd Oral Pathol Radiol

Endod. 1997; Meechan., The use of EMLA for an intraoral soft-tissue biopsy in a needle phobic: a case report – Anesth Prog 2001). O EMLA também reduziu o desconforto da colocação de grampos em isolamento absoluto usado para realização de procedimentos restauradores e endodônticos (Lim et al., Evaluating the efficacy of EMLA topical anesthetic in sealant placement with rubber dam – Pediatr Dent 2004), injeções intraligamentares e na mucosa palatina (Meechan et al., A comparison of 2 topical anesthetics on the discomfort of intraligamentary injections: a double-blind, split-mouth volunteer clinical trial – Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; Meechan., The use of EMLA for an intraoral soft-tissue biopsy in a needle phobic: a case report – Anesth Prog 2001). Além disso, Munshi et al (Munshi et al., Use of EMLA: is it a injection free alternative? – J Clin Pediatr Dent. - 2001), sugeriram que seria possível a execução de alguns procedimentos sem o uso da agulha, ou seja, apenas com a aplicação tópica do EMLA, principalmente em odontopediatria.

Em contradição, outros autores questionam a superioridade do EMLA em relação aos outros anestésicos disponíveis, pois concluíram que a benzocaína a 20% foi equivalente ao EMLA em reduzir dor associada à anestesia em mucosa palatina em crianças. Além disso, relatam que a benzocaína tem vantagens sobre o EMLA, como maior preferência pelos voluntários e gosto mais aceitável. Entre as desvantagens relacionadas ao EMLA podem ser incluídas: gosto amargo, alto custo e pouca viscosidade resultando em dificuldade de manter o creme no local desejado (Priemosch et al., Comparison of topical EMLA 5% oral adhesive to benzocaine 20% on pain experienced during palatal anesthetic infiltration in children – Pediatr Dent. 2001).

A ropivacaína é um anestésico local do grupo amida e, como a bupivacaína, apresenta longa duração de ação. Como anestésico tópico, foi observado que a ropivacaína apresenta boa eficácia e segurança quando comparada à lidocaína, em cirurgia de catarata, promovendo analgesia com duração suficiente, sem a necessidade de anestesia suplementar, na maior parte dos casos (Martini et al. Lidocaine versus ropivacaine for topical anesthesia in cataract surgery – J Caract Refract Surg 2002).

A toxicidade da ropivacaína na mucosa oral já foi avaliada. Kawata et al (Kawata et al., Liquid chromatographic determination of plasma ropivacaine for assessing pharmacokinetics of the viscous preparation – Biol Pharm Bull 2005) realizaram um estudo farmacocinético preliminar para avaliar a segurança da aplicação

do anestésico, na sua forma viscosa, em mucosa oral, para alívio de dor de pacientes portadores de câncer oral. Os autores demonstraram que a aplicação de 5mL da solução de ropivacaína a 0,5% na mucosa oral, por 10 minutos, é segura, baseada nas concentrações plasmáticas atingidas. No entanto, sua eficácia como anestésico tópico não foi avaliada.

O uso de ropivacaína como anestésico tópico poderia ser justificado com base em seu longo tempo de ação e, comparativamente a bupivacaína, ao menor potencial de efeitos tóxicos ao sistema cardiovascular e sistema nervoso central, menor meia vida plasmática, menor potencial para acúmulo em tecidos e maior margem de segurança (Wang et al., Update on ropivacaine - Expert Opin Pharmacother 2001; Ramacciato et al., Recent advances in local anaesthesia – Dent Update 2005).

Embora ainda não esteja disponível para uso odontológico, a ropivacaína tem sido estudada para este fim em concentrações variando de 0,5 a 1% (Ramacciato et al., Recent advances in local anaesthesia – Dent Update 2005), sendo efetiva a 0,5% associado à epinefrina a 1:200.000 em anestesia infiltrativa na maxila (Kennedy et al., Anesthetic efficacy of ropivacaine in maxillary anterior infiltration – Oral Surg Oral Méd Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001) e a 0,75% para anestesia do nervo alveolar inferior e em técnica infiltrativa na maxila (Ernberg et al., Ropivacaine for dental anesthesia: a dose-finding study – J Oral Maxillofac Surg 2002; Axelsson et al., The efficacy of ropivacaine as a dental local anaesthetic – Swed Dent J 2004).

Associados aos anestésicos, também temos os lipossomos que, vêm sendo avaliados e utilizados como veículos de liberação de drogas. Os lipossomos foram descobertos por Bangham, em 1963, e consistem de moléculas esféricas que medem entre 50nm a 1000nm de diâmetro e são formados da interação de lipídeos suspensos numa fase aquosa (Banerjee, Liposomes: applications in medicine - L Biomater Appl 2001; Grant, The Holy Grail: long-acting local anaesthetics and liposomes – Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2002). Podem ser formados de uma ou mais bicamadas lipídicas, e assim são denominadas de vesículas uni ou multilamelares.

A constituição das bicamadas é semelhante à das membranas biológicas, onde as caudas hidrofóbicas dos lipídios estão voltadas para o interior e as cabeças polares, para o exterior, em contato com a fase aquosa (Ranade, Drug delivery systems. 1. Site-specific drug delivery using liposomes as carriers – J Clin Pharma-

col 1989; Banerjee, Liposomes: applications in medicine - L Biomater Appl 2001), podendo carregar tanto substâncias hidrossolúveis como substâncias lipossolúveis em suas diferentes fases (Grant, The Holy Grail: long-acting local anaesthetics and liposomes – Best Practic Res Clin Anaesthesiol 2002).

5 A encapsulação de drogas em lipossomas é orientada pela hidro ou lipofili-
cidade das mesmas, já que drogas hidrofílicas têm tendência a permanecer no
compartimento central aquoso e drogas hidrofóbicas no interior da bicamada lipídi-
ca (Grant, The Holy Grail: long-acting local anaesthetics and liposomes – Best Pra-
tic Res Clin Anaesthesiol 2002).

10 Anestésicos locais vêm sendo encapsulados em lipossomas (Fraceto et al,
Spectroscopic evidence for a preferential location of lidocaine inside phospholipid
bilayers – Biophys Chem 2002; de Paula et al., Molecular and physicochemical as-
pects of local anesthetic membrane interaction – Braz J. Med. Res., 1996; de Paula
et al., Use of a novel method for determination of partition coefficient to compare
15 the effect of local anesthetics on membrane structure – Biochim Biophys. Acta
1995), e alguns autores já concluíram que a bupivacaína encapsulada em liposso-
mas apresentou reduzida toxicidade para os sistemas nervoso central e cardiovas-
cular quando injetado intravascularmente em coelhos (Boogaerts et al., Plasma
concentration of bupivacaine for the management of postsurgical pain: a first study
20 – J Clin Anesth 1993, Grant et al.- J Pharmac Toxic. Methods 2000). Posteriormen-
te, o primeiro estudo realizado em humanos, a forma lipossomal da bupivacaína na
técnica epidural, promoveu maior duração de analgesia com concentrações plas-
máticas reduzidas e constantes, em comparação à forma pura do anestésico local
(Boogaerts et al., Epidural administration of lipossome-associated bupivacaine for
25 management of postsurgical pain: a first study – J Clin. Anesth 1994).

 A eficácia tópica de anestésicos locais já foi demonstrada na área de der-
matologia. A similaridade entre as vesículas e as células da epiderme, em relação à
sua composição lipídica, permite que o anestésico penetre através da barreira epi-
dérmica atingindo as camadas mais profundas da derme, promovendo liberação
30 lenta da droga, protegendo-a contra metabolização e garantindo maior duração de
ação (Friedman et al., Topical anesthetics update: EMLA and beyond – Dermato-
logy Surg 2001).

 Além disso, os lipossomas são biocompatíveis, biodegradáveis, com reduzi-
do risco de: toxicidade, imunogenicidade, antigenicidade e lesões histológicas,
35 principalmente devido à semelhança dos monômeros constituintes dos lipossomas

(fosfatidilcolina e colesterol) com os das membranas biológicas (Malinovsky et al., Neurotoxicological assessment after intracisternal injection of liposomal bupivacaine in rabbits – Anesth. Analg 1997; Grant, The Holy Grail: long-acting local anaesthetics and liposomes – Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2002; Araújo et al., Formulações de anestésicos locais de liberação controlada: Aplicações Terapêuticas – VRev. Bras. Anesthesiol. 2003).

A literatura relata também que lipossomas zwitteriônicos não promovem a lise de eritrócitos e não possuem efeito pró-agregante em plaquetas; ao contrário, foi demonstrado que formulações lipossomais de anestésicos locais possuíam maior efeito na inibição da agregação plaquetária induzida por agentes indutores, do que quando os anestésicos locais foram utilizados isoladamente (Pinto et al, Influence of liposomal-local anesthetics on platelet Aggregation in vitro – J. Lipos. 2004).

Os lipossomas já foram amplamente utilizados como sistemas de liberação controlada para vários fármacos, incluindo antineoplásicos, antibióticos, antifúngicos e também anestésicos locais para uso médico (Bucalo et al., Comparison of skin anesthetic effect of liposomal lidocaine, nonliposomal lidocaine, and EMLA using 30-minute application time – Dermatol. Surg 1998).

Diversos estudos demonstraram a eficácia de anestésicos locais encapsulados em lipossomas em anestesia tópica em pele (Singh et al., Topical liposomal system for localized and controlled drug delivery – J Dermatol Sci 1996; Bucalo et al., Comparison of skin anesthetic effect of liposomal lidocaine, nonliposomal lidocaine, and EMLA using 30-minute application time – Dermatol. Surg 1998; Fisher et al., Topical anaesthesia of intact skin: liposome-encapsulated tetracaine vs EMLA – Br J Anesth 1998; Eichenfield et al., A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutetic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children - Pediatrics 2002; Taddio et al., Liposomal lidocaine to improve procedural success rates and reduce procedural pain among children: a randomized controlled trial – Can Med. Assoc. J. 2005). Foldvari (Foldvari, In vitro cutaneous delivery and in vivo efficacy of tetracaine from liposomal and conventional vehicles – Pharm Res. 1994) demonstrou que a anestesia tópica em pele proporcionada pela tetracaína encapsulada em lipossomas foi mais profunda e com tempo de latência menor nos voluntários avaliados. Fisher et al. (Fisher et al., Topical anaesthesia of intact skin: liposome-encapsulated tetracaine vs EMLA – Br J Anesth 1998), compararam a capacidade da tetracaína a 5%

encapsulada em lipossomas em relação ao EMLA em produzir anestesia tópica em pele intacta, em 40 voluntários, observando anestesia mais efetiva e maior preferência dos voluntários pela anestesia proporcionada pela tetracaína encapsulada em lipossomas. Foi demonstrado também, que a aplicação tópica de lidocaína lipossomal por 30 minutos, sem curativo oclusivo, apresenta a mesma segurança e eficácia em reduzir dor à punção de agulhas que a mistura eutética de lidocaína e prilocaína (EMLA), aplicada por 60 minutos, com curativo oclusivo em 120 crianças (Eichenfield et al., A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutetic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children - Pediatrics 2002).

Friedman et al. (Friedman et al., Topical anesthetics update: EMLA and beyond – Dermatology Surg 2001), compararam a profundidade e duração da anestesia em pele produzida por quatro anestésicos tópicos: EMLA, ELA-Max (lidocaína 4% em veículo lipossomal), betacaína-LA (lidocaína + prilocaína + vasoconstritor) e tetracaína 4% em gel. Os testes foram realizados através de estimulação com laser em 10 locais do antebraço em 12 voluntários. Os resultados mostraram superioridade do EMLA e da lidocaína lipossomal na efetividade da anestesia em relação às outras preparações.

Recentemente, a lidocaína a 4% foi avaliada na formulação lipossomal como anestésico tópico em pele, previamente à canulação de veia em crianças. Os resultados obtidos após aplicação de 30 minutos com curativo oclusivo foram: maior taxa de sucesso, menor dor, maior rapidez na realização do procedimento e menor quantidade de alterações da derme em relação ao creme placebo (Taddio et al., Liposomal lidocaine to improve procedural success rates and reduce procedural pain among children: a randomized controlled trial – Can Méd. Assoc. J. 2005).

A eficácia de anestésico local na forma lipossomal em mucosa oral foi avaliada somente por Zed et al (Zed et al., Topical liposome encapsulated tetracaine versus benzocaine: a clinical investigation – J Dental Res. 1996), que compararam a tetracaína a 5% encapsulada em lipossomas com a benzocaína a 20% com relação à capacidade em reduzir a dor à punção e infiltração de anestésico local. Concluíram que o anestésico lipossomal foi mais eficaz em promover o alívio da dor à punção.

O sucesso do tratamento tópico em mucosa depende de um veículo apropriado, o qual pode influenciar na viabilidade do ingrediente ativo para absorção, taxa de penetração e tempo de permanência no sítio de ação (Erjavec et al., In vivo

study of liposomes as drug carriers to oral mucosa using EPR oximetry - Int J Pharm 2005).

5 Estima-se que a permeabilidade da mucosa oral seja 4 a 4000 vezes maior do que a da pele (Shojaei, Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review - J Pharm Pharm Sci 1998). Logo, se formulações anestésicas apresentam uma elevada taxa de sucesso em anestesia tópica na área de dermatologia, é esperado que o sucesso seja ainda maior na mucosa oral, uma vez que esta é mais permeável que a pele.

10 A anestesia de pequenas áreas freqüentemente é conseguida com maior sucesso pelo uso de uma pomada ou gel viscoso (Yagiela et al, Farmacologia e Terapêutica para Dentistas - Guanabara Koogan 2000).

15 Anestésicos locais compreendem um grande número de moléculas com diferentes estruturas químicas: amino-ésteres, amino-amidas, amino-cetonas, amidas, álcoois, tio-ésteres, tio-amidas, derivados de uréia, poliéteres, etc (Gupta, Quantitative structure-activity relationship studies on local anesthetics - Chem. Rev 1991), que são capazes de bloquear a condução do estímulo nervoso. Na clínica médica e odontológica, os anestésicos mais usados são os do tipo amino-amidas (lidocaína, prilocaína, mepivacaína, e bupivacaína) e os do tipo amino-ésteres (tetracaína). Embora os amino-ésteres sejam, em geral, mais potentes que as amino-
20 amidas (Covino et al., Local Anesthetics: mechanisms of action and clinical use, Grune and Stratton, New York 1976) a tendência atual é a de emprego das amino-amidas, pelo fato de serem menos tóxicas e mais resistentes à hidrólise quando comparadas aos amino-ésteres (de Jong, Local anesthetics, 1st ED - USA Mosby-Year Book 1994).

25 Por serem moléculas anfifílicas, os anestésicos locais têm grande afinidade pela membrana celular. Em membranas excitáveis, eles diminuem a velocidade de despolarização, inativando os canais de sódio e impedindo assim o influxo de íons necessários à despolarização da membrana (Covino et al., Local Anesthetics: mechanisms of action and clinical use, Grune and Stratton, New York 1976). A lipossolubilidade é essencial para a penetração do anestésico local na membrana nervosa,
30 que é formada, em grande parte, por lipídios. Por sua vez, a hidrossolubilidade é essencial para o transporte da droga até as fibras nervosas. Por essas razões, a existência de um balanço entre essas duas características torna-se um fator de grande importância para a atividade anestésica (de Paula et al., Molecular and phy-

sicochemical aspects of local anesthetic membrane interaction – Braz J. Méd. Res., 1996; de Paula et al., Use of a novel method for determination of partition coefficient to compare the effect of local anesthetics on membrane structure – Biochim Biophys. Acta 1995). Quanto maior a sua solubilidade em água, o anestésico atingirá a membrana com maior velocidade e mais rapidamente será retirado do local de ação, o que diminui a duração do seu efeito. Quanto maior a lipossolubilidade do anestésico, maior será a sua facilidade de penetração na membrana nervosa, o que refletirá biologicamente em maior potência anestésica. A tabela a seguir, mostra as propriedades dos principais anestésicos locais.

AL	pKa ^b	Solubilidade Aquosa da forma neutra (mM) ^b	Coefficiente de Partição da forma neutra	Potência ^c	Tempo de anestesia (h) ^c	Meia-vida (h) ^c
Procaína	9,2	16,3	84 ^b	1	1	0,1
Mepivacaína	7,6	8,82	98 ^b	2	1,5	1,5
Prilocaina	7,9	23,1	110 ^b	3	1,5	1,5
Clorprocaína	9,2	1,98	250 ^b	4	0,75	0,1
Lidocaína	7,8	13,1	144 ^b	4	1,5	1,5
Benzocaína	--	4,4	253 ^a	n.d	n.d	n.d
Tetracaína	8,5	0,76	868 ^b	16	8	2,5
Bupivacaína	8,1	0,58	798 ^b	16	8	2,5
Etidocaína	7,7	0,16	1202 ^b	16	8	3,0

n.d. = não determinado; a: Pinto et al, 2000; b: de Paula & Schreier, 1995; c: Covino & Vassalo, 1976

A escolha de formulações tópicas na forma de gel para veicular anestésicos locais em lipossomas deu-se pelo aumento da bioadesividade que essas preparações proporcionam. Dentre diversos sistemas de liberação controlada de drogas, os sistemas transdérmicos possuem algumas vantagens no controle de liberação por estender o período de tempo que a droga fica em contato com o tecido onde foi aplicada.

Administração percutânea de géis bioadesivos permitem pronta aplicação e fácil remoção. O uso de produtos que intensificam a penetração, tais como sais biliares, surfatantes, ácidos graxos e seus derivados podem ser importantes (Shin, et al., Preparations and evaluations of bioadhesive benzocaine gels for enhanced local anesthetic effects - Int. J. Pharm 2003).

Pela incorporação do anestésico local num veículo viscoso, como um gel ou pomada, esses permanecem em contato com a área de aplicação por um período mais prolongado, aumentando deste modo a duração da ação anestésica (Bennett et al - Anestesia local e Controle da Dor na Prática Dentária. Guanabara Koogan 1989). A combinação de componentes apropriados traz para essas formulações

características reológicas excelentes por permitirem que a formulação, ao ser aplicada na região da mucosa bucal (temperatura corpórea), não apresente decaimento significativo na curva de viscosidade. Outro fator importante que deve estar presente nessas formulações, é a mínima área de histerese nas curvas de perfil reológico, o que denota que as mesmas, ao sofrer tensão de cisalhamento, recuperam rapidamente sua estrutura tridimensional, dando indícios de alta estabilidade.

Análises reológicas como estas, feitas em uma formulação de uso comercial de grande utilização pela classe odontológica, mostram alta histerese e baixa viscosidade em temperatura bucal, considerado como um fator negativo por permitir que essas preparações atingissem outros locais da cavidade bucal, causando alguns inconvenientes ao paciente, como a anestesia de regiões que não deveriam sofrer a ação desses produtos e até mesmo sua ingestão acidental.

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas de géis anestésicos locais com estável viscosidade quando submetidas a uma faixa de temperatura de 5°C até 50°C para aplicação tópica em mucosa bucal direcionada para uso em procedimentos odontológicos.

O documento US5446063, descreve formulações e procedimentos para o preparo de uma composição anestésica de uso tópico, com elevada concentração do anestésico local benzocaína, na forma micronizada. A benzocaína micronizada é dispersa ou suspensa em veículo emoliente, podendo este veículo estar na forma farmacêutica de loção, pomada ou gel. Além de não focar outros anestésicos locais citados na presente invenção, exceto benzocaína, a composição apresentada, tem como foco a melhora do poder emoliente do produto para provocar um toque agradável na pele, não sendo essa característica relevante para cavidade bucal, onde a manutenção da viscosidade é o fator de maior importância para proporcionar a bioadesividade e estabilidade quando em contato com a temperatura corpórea. Um gel anestésico local bioadesivo, permite fácil aplicação, fácil remoção e maior tempo de contato do anestésico local.

O documento US4937078, apesar de comparar os sistemas de liberação de drogas com a presença de lipossomas e sem a presença de lipossomas, não é direcionado para forma farmacêutica gel, que são caracterizadas pela relativa viscosidade que, entre outros, contribui para bioadesividade do produto. O período de tempo que outras formas farmacêuticas, como loções, soluções e ungüentos permanecem no local de aplicação, é reduzido pelos fatores de temperatura e movimentação, entre outros e além da pronta aplicação, o gel tem a vantagem de fácil

remoção. Ainda, propriedades reológicas da presente invenção, são excelentes para procedimentos odontológicos por permitirem que a formulação ao ser aplicada na região da mucosa bucal, não apresente decaimento significativo na curva de viscosidade.

5 O documento US663457 relata composições e métodos para controle de liberação de drogas de relativo baixo peso molecular através de hidrogéis, dispersando ou dissolvendo tais drogas em agentes hidrofóbicos para dar forma a uma mistura. A mistura é formada por partículas dispersas no hidrogel, para liberação das drogas solúveis em água de uma forma controlada.

10 O documento US4839175, descreve uma formulação direcionada para uso oftálmico, compreendendo lipossomas, que podem ser suspensos em um meio aquoso, contendo um polímero de alta viscosidade para realçar ainda mais a retenção do princípio ativo na córnea. No entanto, o documento não faz referências à estabilidade do produto, em relação à temperatura e tempo do produto quando em
15 utilização para a liberação controlada do princípio ativo.

Embora, apresentado nos documentos formulações com a forma farmacêutica gel, com viscosidade considerável, nenhuma das formulações apresenta a característica de estabilidade da viscosidade em relação ao tempo e temperatura. Essas características são fundamentais em géis com finalidade de uso em processos odontológicos.
20

Por essas razões, há um interesse crescente no desenvolvimento de formulações tópicas de anestésicos locais que aliem aumento de potência anestésica sem aumentar a toxicidade sistêmica, mantendo as características de bioadesividade e viscosidade ideal à temperatura corpórea. A presente invenção vem ao encontro desse anseio, pois trata da associação de anestésicos locais com um veículo ideal para a aplicação tópica, promovendo a liberação prolongada do anestésico que permanece por mais tempo e em maior concentração no local de ação com conseqüente aumento de potência.
25

Objetivos da invenção

30 A invenção em questão visa solucionar os problemas encontrados nas formulações de anestésico local de uso odontológico no que se refere a sua instabilidade reológica durante armazenamento e aplicação e, conseqüentemente, às conseqüências advindas desta instabilidade reológica.

Breve descrição da invenção

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo menos um anestésico e pelo menos um agente gelificante, dita composição apresentando uma viscosidade mínima de 30 Pa.s, quando submetida a uma variação de temperatura de 5°C a 50°C.

A invenção refere-se também ao uso de uma quantidade farmacêuticamente eficaz de anestésico e agente gelificante para preparar uma composição farmacêutica apresentando viscosidade mínima de 30 Pa.s.

Outra referência da presente invenção é para um processo de obtenção da composição farmacêutica que compreende as seguintes etapas:

- i. Micronização do(s) anestésico(s) local(s);
- ii. Adição do agente de levigação;
- iii. Adição do agente gelificante;
- iv. Adição de conservante e umectante; e
- v. Acerto de pH, através da adição do agente alcalinizante.

Além disso, a invenção refere-se ainda a um produto compreendendo uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo menos um anestésico e pelo menos um agente gelificante, dito produto apresenta uma viscosidade mínima de 30 Pa.s, quando submetido a uma variação de temperatura de 5°C a 50°C.

A invenção refere-se também a um método de tratamento de dor que compreende a aplicação de uma composição farmacêutica, a um indivíduo que necessita deste tratamento, que compreende uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo menos um anestésico e pelo menos um agente gelificante, dita composição, apresentando uma viscosidade mínima de 30 Pa.s, quando submetida a uma variação de temperatura de 5°C a 50°C.

Descrição resumida das figuras

Figura 1 – Processo de gelificação da resina de polímero carboxivinílico, por adição de trietanolamina ;

Figura 2A e Figura 2B – Gráficos comparativos do perfil reológico do gel de benzocaína a 10% (A) e a 15% (B) em temperaturas de 23°C e 36°C.

Figura 3A e Figura 3B – Gráficos comparativos do perfil reológico do gel de benzocaína lipossomal a 10% (A) e a 15% (B) em temperaturas de 23°C e 36°C.

Figura 4 – Gráfico do perfil reológico do gel de benzocaína comercial (20%) em temperaturas de 23°C e 36°C. A presença de histerese é indicada com as setas.

Figura 5A e Figura 5B – Gráficos comparativos do perfil reológico do gel de benzocaína a 23°C (A) e 36°C (B), nas concentrações de 10% e 15%.

Figura 6A e Figura 6B – Gráficos comparativos do perfil Reológico dos Géis de Benzocaína lipossomal, a 23°C (A) e a 36°C (B), em concentrações de 10% e 15%.

Figura 7A, Figura 7B, Figura 9C e Figura 9D – Gráficos comparativos de viscosidade dos géis de benzocaína 10% lipossomal (B) e não lipossomal (A) e benzocaína 15% lipossomal (D) e não lipossomal (C), nas temperaturas de 23°C e 36°C.

Figura 8 – Gráfico de viscosidade do produto comercial (gel de benzocaína 20%) nas temperaturas de 23°C e 36°C.

Figura 9A, Figura 9B, Figura 9C e Figura 9D – Gráficos comparativo de viscosidade dos géis de benzocaína 10% lipossomal e não lipossomal a 23°C (A) e 36°C (B) e benzocaína 15% lipossomal e não lipossomal a 23°C (C) e 36°C (D).

Figura 10A, Figura 10B, Figura 10C, Figura 10D, Figura E, Figura F, Figura G, Figura H, Figura I e Figura J – Gráficos comparativos de perfil Reológico comparativo entre duas análises temporais (maio e outubro/2005), realizadas nas temperaturas de 23°C (esquerda) e 36°C (direita) para as formulações de benzocaína a 10% (A,B), benzocaína lipossomal a 10% (C,D), benzocaína a 15% (E,F), benzocaína lipossomal a 15% (G,H), benzocaína a 20% (I,J).

Figura 11E, Figura 11F, Figura 11G, Figura 11H, Figura 11I e Figura 11J – Gráficos comparativos de perfil Reológico comparativo entre duas análises temporais (maio e outubro/2005), realizadas nas temperaturas de 23°C (esquerda) e 36°C (direita) para as formulações de benzocaína a 15% (E,F), benzocaína lipossomal a 15% (G,H), benzocaína a 20% (I,J).

Figura 12A, Figura 12B, Figura 12C, Figura 12D, Figura 12E, Figura 12F – Gráfico comparativo de perfil reológico comparativo, em 4 temperaturas (8, 23, 36 e 50°C) entre formulações de benzocaína 10% lipossomal (B) e não lipossomal (A), benzocaína 15% lipossomal (D) e não lipossomal (C) e entre benzocaína 20% (F) e preparação comercial de benzocaína a 20% disponível no mercado (E).

Figura 13A, Figura 13B, Figura 13C, Figura 13D, Figura 13E e Figura 13F – Gráfico comparativo de viscosidade, em 4 temperaturas (8, 23, 36 e 50°C) de formulações de benzocaína 10% lipossomal (B) e não lipossomal (A), benzocaína 15% lipossomal (D) e não lipossomal (C) e entre benzocaína 20% (F) e preparação comercial de benzocaína a 20% disponível no mercado (E).

Figura 14A e Figura 14B – Gráfico comparativo de perfil reológico do gel de Ropivacaína a 2%, com lipossomas (B) e sem lipossomas (A), na temperatura de 36°C.

Figura 15 - Viscosidade da Ropivacaína 2%, com e sem lipossomas, a 36°C.

Figura 16 - Liberação cumulativa de benzocaína (%) em solução, em formulações de lipossomas unilamelares e na matriz de polímero carboxivinílico, ainda em solução. Dados representados como médias $\pm$ SD (n=3).

Figura 17 – Valores de medianas na Escala Analógica Visual de dor, obtidas com o gel de Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas e gel Ropivacaína a 1%. * (p= 0,0128).

Figura 18 – Valores de medianas na Escala Analógica Visual de dor, obtidas com o gel de Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas e gel Benzocaína a 10% (p>0,05).

Figura 19 – Valores de medianas na Escala Analógica Visual de dor, obtidas com o gel de Benzocaína a 20%, EMLA e com géis de Ropivacaína a 1%: encapsulada em lipossomas e Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas.

Figura 20 – Valores de medianas do tempo de duração de anestesia em tecidos moles para o gel de Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas e gel Ropivacaína a 1% (p=0,0009).

Figura 21 – Valores de medianas do tempo de duração de anestesia em tecidos moles para o gel de Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas e gel Benzocaína a 10% (p=0,0198).

Figura 22 – Valores de medianas do tempo de duração de anestesia em tecidos moles para o gel de Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas, gel de Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas, EMLA e gel de Benzocaína a 20% comercial.

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção descreve uma composição farmacêutica para gel anestésico local que possibilita a maior penetração do anestésico, através da manutenção do fármaco por mais tempo e em maior concentração no local de ação, o que
5 aumenta o tempo de duração da anestesia com diminuição da sua toxicidade, além de restringir a ação do fármaco ao local de aplicação. A manutenção do fármaco por mais tempo e em maior concentração no local de ação provém do fato do gel anestésico em questão apresentar uma menor variação de sua viscosidade quando submetido ao aumento de temperatura advindo do contato com a mucosa bucal.

10 A composição farmacêutica da presente invenção, compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo menos um anestésico e pelo menos um agente gelificante, dita composição apresentando uma viscosidade mínima de 30 Pa.s, quando submetida a uma variação de temperatura de 5°C a 50°C. O anestésico utilizado na composição está micronizado, a micronização pode ser obtida com
15 a utilização de solvente orgânico, através de trituração mecânica ou outros métodos correspondentes. Entre os solventes orgânicos que podem ser utilizados encontram-se o álcool absoluto, a acetona, clorofórmio e outros solventes compatíveis.

O anestésico local utilizado para a composição em questão é selecionado
20 dentre benzocaína, tetracaína, procaína, articaína, lidocaína, ropivacaína, bupivacaína, prilocaína ou mistura dentre os mesmos, preferencialmente é utilizada a benzocaína ou ropivocaína ou uma mistura de lidocaína e prilocaína. O anestésico local está em uma faixa de concentração de 0,1% a 20% em peso. Mas especificamente, anestésicos considerados de longa duração, como por exemplo a bupivacaína,
25 lidocaína, pricolaína, mepivacaína, estão presentes em uma faixa de 0,1% a 10% em peso e a benzocaína está presente em uma faixa de 5% a 20% em peso.

Na composição farmacêutica da presente invenção, o anestésico local pode estar parcialmente encapsulado em lipossomos. Os lipossomos são obtidos a partir de uma mistura de lecitina de ovo, vitamina E e colesterol, podendo no entanto ser
30 obtido de outras fontes.

O agente gelificante utilizado na presente invenção compreende um polímero carboxivinílico que é utilizado na concentração de 0,5% a 2% em peso. Preferencialmente, o agente gelificante é utilizado na concentração de 1% a 2% em peso.

O agente gelificante, quando na composição, produz uma viscosidade mínima de 30 Pa.s e mantém essa característica em uma faixa de temperatura de 5°C a 50°C.

5 O agente gelificante, quando na composição atinge propriedades reológicas conforme é mostrado na figura 1.

10 A composição farmacêutica da presente invenção, compreende um agente de levigação, selecionado dentre vaselina líquida, glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, óleo de ricino, óleo de algodão, polisorbato 80. Preferencialmente utiliza-se o propilenoglicol. Quando utilizado, o propilenoglicol, perfaz 5 a 15% em peso da presente composição.

15 A composição da presente invenção compreende ainda, agente umectante, que é selecionado dentre glicerina, sorbitol, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, ou uma mistura dentre os mesmos. Preferencialmente, utiliza-se como agente umectante a glicerina. Quando utilizada, a glicerina perfaz, 2% a 5% em peso da presente composição.

A composição da presente invenção compreende também uma quantidade de agente alcalinizante suficiente para o ajuste do pH da composição na faixa de 4,5 a 11, sendo que preferencialmente, o ajuste feito para obtenção do pH 7.

20 O agente alcalinizante utilizado compreende base inorgânica e/ou amina de baixo peso molecular. A base inorgânica preferencialmente utilizada é o hidróxido de sódio e a amina de baixo peso molecular preferencialmente utilizada é a trietanolamina (TEA).

25 A composição da presente invenção compreende também conservante antimicrobiano, sendo preferencialmente utilizado o metilparabeno. Quando utilizado, o metilparabeno perfaz 2% em peso da composição.

A composição da presente invenção compreende, ainda, edulcorante, selecionado dentre sacarina, stévia e aspartame.

30 A invenção em questão trata também do uso de uma quantidade farmacêuticamente eficaz de anestésico e agente gelificante para preparar uma composição farmacêutica apresentando viscosidade mínima de 30 Pa.s.

A composição farmacêutica descrita na presente invenção é utilizada para o tratamento odontológico e/ou dermatológico, além de outros tratamentos que necessitem a presença de um anestésico local.

A composição que trata a invenção apresenta, além das características reológicas típicas de géis, relativa estabilidade térmica quando em contato com a mucosa bucal e compreende a combinação dos seguintes componentes:

- ✓ anestésico local;
- 5 ✓ umectante farmacologicamente aceitável na concentração mínima de 2%; em peso
- ✓ propilenoglicol na concentração de 5% a 15%; em peso
- ✓ polímero carboxivinílico, na concentração de 0,5% a 2%; em peso
- ✓ agente alcalinizante em uma concentração suficiente para obtenção
- 10 de pH 4,5 a 11.
- ✓ conservante antimicrobiano farmacologicamente aceitável na concentração de 2%.

A invenção em questão, também refere-se a um processo de obtenção da composição farmacêutica que compreende as etapas de:

- 15 vi. Micronização do(s) anestésico(s) local(s);
- vii. Adição do agente de levigação;
- viii. Adição do agente gelificante;
- ix. Adição de conservante e umectante; e
- x. Acerto de pH, através da adição do agente alcalinizante.

20

Inicialmente é realizada a micronização das partículas do anestésico, através do contato do mesmo com solvente orgânico em gral de porcelana, procedimento este chamado de trituração manual e utilizado tipicamente em produção de baixa escala. Entre os solventes orgânicos utilizados pode-se citar a acetona, etanol, clorofórmio ou outros solventes farmacologicamente aceitáveis. O solvente orgânico deve ser utilizado em quantidade mínima, mas que seja capaz de umedecer o princípio ativo e romper a rigidez de suas partículas, dissolvendo-o e, automaticamente, facilitando sua trituração. O principal requisito que deve ser observado é a evaporação total do solvente orgânico antes de qualquer outra etapa do procedimento farmacotécnico. Outros métodos podem ser utilizados para a redução do tamanho da partícula, como por exemplo, moinhos e pulverizadores que constituem

25

30

uma trituração mecânica e são utilizados tipicamente em produção de grande escala. Após micronização do anestésico, retira-se o solvente orgânico através de evaporação. Quando em pequena escala, essa retirada de solvente orgânico pode ser realizada em capela de exaustão por um período de 8 horas. Após a retirada do solvente orgânico, adiciona-se o agente de levigação propilenoglicol. O agente de levigação reduz ainda mais o tamanho das partículas do anestésico, formando uma pasta do material sólido, evitando aspereza na formulação e ainda agindo como solvente e umectante. Dentre os agentes de levigação possíveis de ser utilizados, pode se citar a vaselina líquida, a glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, óleo de rícino, óleo de algodão, polissorbato 80 e outros agentes de levigação compatíveis. Preferencialmente, utiliza-se propilenoglicol. Após levigação pode-se, opcionalmente, colocar o fármaco em contato com uma solução lipossomal permanecendo em contato com a mesma por um período mínimo de 2 h. A solução lipossomal pode obtida através de uma mistura de lecitina do ovo, vitamina E e colesterol ou de outras fontes e apresenta um tamanho de lipossomas unilamelares grandes de cerca de 400nm (LUV 400nm). É importante salientar que como em todo sistema lipossomal, o princípio ativo, no caso o anestésico, está parcialmente encapsulado em lipossomas. Após contato com solução lipossomal (quando essa opção for utilizada) ou após levigação com propilenoglicol (quando a solução lipossomal não for utilizada), adiciona-se um polímero carboxivinílico aguardando até o intumescimento sob leve agitação. Entre os polímeros carboxivinílicos que podem ser utilizados incluem-se, entre outros, Carbopol 934 ou Carbopol 940 ou Carbopol 2020 ou Carbopol Ultrez. Preferencialmente utiliza-se o polímero carboxivinílico, Carbopol 934.

Em seguida são adicionados conservante antimicrobiano, o umectante e outros componentes como água e, alternativamente, edulcorantes. Como conservante antimicrobiano pode ser utilizado qualquer conservante antimicrobiano farmacêuticamente aceitável e, preferencialmente, metilparabeno na concentração de 2%. Entre os umectantes pode-se utilizar qualquer umectante farmacêuticamente aceitável e, preferencialmente, sorbitol, propilenoglicol, glicerina, polietilenoglicol 400 (PEG 400) ou uma mistura dentre os mesmos, perfazendo o mesmo uma concentração mínima de 2% na solução final. O edulcorante, quando utilizado, é selecionado dentre sacarina, stevia ou aspartame. O pH final do processo e, conseqüentemente, a gelificação da mistura obtida é controlada pela adição, ao final do processo, de agente alcalinizante em quantidade suficiente para a obtenção de pH 4,5

a 11. Preferencialmente o pH final do gel formado é 7,0. O agente alcalinizante utilizado compreende base inorgânica ou amina de baixo peso molecular. Preferencialmente é utilizado, como base inorgânica, o hidróxido de sódio e, como amina de baixo peso molecular, a trietanolamina.

5 A resina ou polímero de carboxivinil, quando disperso em água, se hidrata e forma uma dispersão aquosa (resina/água) com valor de pH na faixa de 2,8 a 3,2. Nesse estado pré-dissolvido a macromolécula de carboxivinil está extremamente enrolada e sua capacidade espessante é limitada. Para obter o espessamento é necessárias a neutralização com bases inorgânicas, sendo preferencialmente, uti-

10 zados o hidróxido de sódio ou aminas de baixo peso molecular como, por exemplo, a trietanolamina (TEA).

 Ao acrescentar a base inorgânica ou amina de baixo peso molecular, o polímero carboxivinílico se estira, devido a neutralização dos grupos carboxilas presentes no polímero. Uma representação esquemática deste estiramento é mostrada na Figura 1.

15

 O máximo de viscosidade e transparência no gel de polímero carboxivinílico é conseguida com o pH 7, mas uma aceitável viscosidade e transparência começa no pH 4,5 a 5 e se estende ao pH 11.

 O produto obtido na presente invenção compreende uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um anestésico e pelo menos um agente gelificante, dita composição apresentando uma viscosidade mínima de 30 Pa.s, quando submetida a uma variação de temperatura de 5°C a 50°C.

20

 A seguir são mostrados alguns exemplos de composições do gel anestésico da invenção. Os exemplos mostrados devem ser interpretados como uma das possibilidades de concretização da respectiva invenção e não devem ser utilizados para limitar o escopo de proteção da mesma.

25

✓ Exemplo 1:

Carbopol (polímero carboxivinílico) 0,5% - 2%

Propilenoglicol 5% - 15%

30 Glicerina 2% - 8%

Nipagin (metilparabeno) 0,2%

Suspensão lipossomal 4mM (concentração final).

- Trietanolamina qsp para pH = 7,0
- Água qsp para completar 30 g da formulação.
- ✓ Exemplo 2:
- Carbopol 0,5% - 2%
- 5 Propilenoglicol 5% - 15%
- Glicerina 6% - 8%
- PEG 400 2% - 8%
- Nipagin 0,2%
- Suspensão lipossomal 4mM (concentração final).
- 10 Trietanolamina qsp para pH = 7,0
- Água qsp para completar 30 g da formulação.
- ✓ Exemplo 3:
- Carbopol 1%
- Propilenoglicol 5% - 15%
- 15 Glicerina 4% - 8%
- Sorbitol 4% - 15%
- Nipagin 0,2%
- Suspensão lipossomal 4mM (concentração final).
- Trietanolamina qsp para pH = 7,0
- 20 Água qsp para completar 30 g da formulação.
- ✓ Exemplo 4:
- Carbopol 0,5% - 2%
- Propilenoglicol 5% - 15%
- Glicerina 4% - 8%
- 25 PEG 400 2% - 8%
- Sorbitol 2% - 15%
- Nipagin 0,2%

Suspensão lipossomal 4mM (concentração final).

Trietanolamina qsp para pH = 7,0

Água qsp para completar 30 g da formulação.

✓ Exemplo 5:

5 Carbopol (polímero carboxivinílico) 0,5% - 2%

Propilenoglicol 5% - 15%

Glicerina 2% - 8%

Nipagin (metilparabeno) 0,2%

Trietanolamina qsp para pH = 7,0

10 Água qsp para completar 30 g da formulação.

Estudo reológico

As formulações apresentam características típicas de géis, com viscosidade desejável para produtos de aplicação em mucosa bucal e baixa histerese quando comparadas com formulação comercial, confirmando a estabilidade das mesmas.

15 Para a caracterização do produto obtido foram realizadas análises do perfil reológico do mesmo. O Gráfico de perfil reológico (taxa de cisalhamento (s^{-1}) x tensão de cisalhamento (Pa)) é composto de duas curvas, sendo uma delas a de aumento da taxa de deformação e a outra a de decréscimo desse parâmetro. Quando encontramos distanciamento entre essas duas curvas, estamos diante de

20 um fenômeno denominado histerese, que relata que o produto analisado, ao sofrer uma determinada tensão, apresentou deformação na sua estrutura tridimensional, deformação esta que não foi recuperada quando a tensão deixou de ser aplicada. Isso denota baixa estabilidade e tempo de prateleira reduzido da formulação analisada.

25 Para o estudo, o anestésico local escolhido para incorporação na base preparada, foi a benzocaína, já que a utilização desse anestésico em odontologia é alta e o produto comercial de referência, que foi escolhido para análise comparativa, possui como princípio ativo esse anestésico. À temperatura bucal ($36^{\circ}C \pm 1^{\circ}C$) o anestésico local ropivacaína também foi analisado com o intuito de verificarmos

30 se a presença de um outro ativo alteraria de alguma forma os resultados reológicos.

As formulações descritas na presente invenção, foram analisadas quanto ao seu perfil reológico e comparadas com o perfil reológico de formulações comerciais.

5 Analisando o comportamento das curvas do perfil reológico dos géis de benzocaína não lipossomal em concentrações 10% (Figura 2A) ou 15% (Figura 2B), mas em temperaturas diferentes (23°C e 36°C), nota-se que a curva reológica referente a temperatura de 36°C possui uma inclinação menor, o que demonstra uma viscosidade menos acentuada quando comparado com a curva de maior inclinação referente a temperatura de 23°C. O mesmo foi observado para os géis de
10 benzocaína lipossomal em iguais concentrações mas em temperaturas diferentes (Figura 3A e Figura 3B). O fato descrito acima também foi observado no produto comercial analisado (Figura 4). Outra informação importante obtida da análise das curvas de perfil reológico, é a presença ou a ausência de histerese (distanciamento entre a curva ascendente e a curva descendente que descrevem o comportamento
15 reológico). Enfocando as formulações farmacêuticas analisadas nesse estudo, a presença de histerese caracteriza um fator negativo, visto que a mesma nos denota que o produto analisado, ao sofrer uma tensão, não consegue retornar a sua forma inicial quando essa tensão deixa de ser aplicada sobre o mesmo. Isso demonstra baixa estabilidade e um conseqüente tempo de prateleira menor para essas formulações. Quanto maior a histerese menor a estabilidade do produto analisado. Isso
20 pode ser notado no gráfico de perfil reológico da formulação comercial, mostrada na Figura 4, em duas temperaturas (23°C e 36°C); a histerese é evidenciada pelas setas em duplo sentido.

A análise do comportamento das curvas do perfil reológico dos géis de benzocaína não lipossomal em concentrações diferentes, mas em iguais temperaturas
25 (Figura 5A e Figura 5B), demonstrou que a curva reológica referente a benzocaína a 15% possui uma inclinação maior, o que demonstra uma viscosidade mais acentuada quando comparado com a curva de menor inclinação referente a benzocaína a 10%. Ao analisarmos o comportamento reológico dos géis de benzocaína lipossomal (Figura 6A e Figura 6B), percebemos que a inclinação maior ocorreu na curva reológica referente a benzocaína em concentração a 10%, mostrando uma viscosidade mais acentuada quando comparado com o gel de benzocaína lipossomal a 15%. Os dados do cálculo da área de histerese a 23°C, em Pas.s e a 36°C em
30 Pas.s, encontram-se listados nas tabelas seguintes:

Gel (23°C)	A curva ascen- dente	A curva descen- dente	A histerese absoluta	A histerese relativa
BZC 10%	90522,02	-99674,79	9152,77	7,316
BZC 15%	101981,88	-106759,08	4777,20	3,517
BZC 20% COMERCIAL	73408,09	-253631,40	180223,31	100,458
BZC 10% LIPOSSOMAL	124008,20	-136075,85	12067,65	6,214
BZC 15% LIPOSSOMAL	173453,81	-184424,96	10971,15	5,455

Gel (36°C)	A curva ascen- dente	A curva descen- dente	A histerese absoluta	A histerese relativa
BZC 10%	81400,06	-88361,68	6961,62	5,991
BZC 15%	92002,33	-90905,73	-1096,60	-0,904
BZC 20% COMERCIAL	54040,49	-153653,35	99612,86	93,974
BZC 10% LIPOSSOMAL	138346,52	-134303,98	-4042,54	-2,144
BZC 15% LIPOSSOMAL	145675,71	-136366,94	-9308,77	-5,517

Além das curvas de perfil reológico, pode-se, ainda, demonstrar o comportamento desses géis em gráficos de viscosidade (Figuras 7 a 9). Através da análise desses gráficos, observamos que os géis de benzocaína lipossomal e não lipossomal, quando comparados em iguais concentrações e em temperaturas diferentes, a viscosidade é discretamente mais acentuada na curva referente a temperatura de 23°C (Figura 7). Já no produto comercial (Gel de benzocaína a 20% não lipossomal) a diferença de viscosidade foi muito mais acentuada, mostrando mudança relativamente brusca de consistência quando há variação de temperatura (Figura 8).

Os gráficos de viscosidade dos géis em temperaturas e concentrações iguais, mas na ausência ou presença de lipossomas, também foram construídos com o intuito de verificar se a presença dessas vesículas causaria alguma modificação no parâmetro em questão. Após análise desses gráficos, percebemos que as curvas de viscosidade referente as formulações lipossomais, apresentaram uma altura maior, demonstrando ter viscosidade mais acentuada quando comparada com as formulações sem lipossomas, em todas as ocasiões (Figura 9).

As análises demonstradas anteriormente foram repetidas após cinco meses com a intenção de verificarmos a estabilidade dessas formulações com o decorrer do tempo. Nessa nova análise foram acrescentados dois novos valores de temperaturas, sendo uma delas a de 8°C (simulando a temperatura de geladeira) e outra a 50°C (simulando a eventual predisposição dessas formulações à temperatura não recomendada). Os resultados encontrados mostram que os géis correspondentes as formulações inéditas continuaram não apresentando histerese significativa quando comparadas com aquelas presentes na formulação comercial, mesmo nos

novos valores de temperatura introduzidos nesse estudo, caracterizando estabilidade desses novos produtos tanto nas formulações lipossomais como não lipossomais. Foram construídos gráficos comparativos entre o perfil reológico encontrado na primeira análise com o realizado posteriormente nas temperaturas de 23°C e 36°C, evidenciando o que foi descrito anteriormente (Figura 10).

Tabelas, com diferentes temperaturas, de 23°C e 30°C correspondentes à variação de histerese entre as duas análises, uma em maio e outra em outubro, foram construídas para melhor visualização desse parâmetro, denotando valores elevados na formulação comercial, como segue:

Gel (23°C)	A histerese absoluta maio2005	A histerese absoluta out.2005	A histerese relativa maio2005	A histerese relativa out.2005
BZC 10%	9152,77	7480,0113	7,316	4,973
BZC 15%	4777,20	1754,2285	3,517	1,474
BZC 20% COMERCIAL	180223,31	150288,3066	100,458	95,081
BZC 10% LIPOSSOMAL	12067,65	83,713	6,214	0,0393
BZC 15% LIPOSSOMAL	10971,15	5714,7645	5,455	3,099

Gel (36°C)	A histerese absoluta maio2005	A histerese absoluta out.2005	A histerese relativa maio2005	A histerese relativa out.2005
BZC 10%	6961,62	-6777,8456	5,991	-4,940
BZC 15%	-1096,60	3645,3665	-0,904	2,852
BZC 20% COMERCIAL	99612,86	67521,2643	93,974	85,534
BZC 10% LIPOSSOMAL	-4042,54	4244,8105	-2,144	2,150
BZC 15% LIPOSSOMAL	-9308,77	-2201,0635	-5,517	1,3117

Conforme o período de tempo descrito (maio e outubro) e diferença de temperaturas analisadas, foi calculado o comparativo da variação de viscosidade dos géis, sendo que esses dados podem ser melhor visualizado nas tabelas seguintes ou na figura 11.

Gel	A curva maio2005	A curva out.2005	Δ viscosidade
BZC 10%	2450,88904	2700,64566	- 249,75662
BZC 15%	2618,72333	2196,49452	422,22881
BZC 20% COMERCIAL	4299,17505	3681,8833	617,29175
BZC 10% LIPOSSOMAL	3960,16785	3840,20965	119,9582
BZC 15% LIPOSSOMAL	3490,33935	3105,58065	384,7587

Gel	A _{curva} maio2005	A _{curva} out.2005	Δ viscosidade
BZC 10%	2317,43608	2429,69586	-112,25978
BZC 15%	2316,32888	2422,10932	-105,78044
BZC 20% COMERCIAL	2357,98989	1634,02974	723,96015
BZC 10% LIPOSSOMAL	3684,2565	3604,4051	79,8514
BZC 15% LIPOSSOMAL	3003,2351	2921,53648	81,69862

Como foram acrescentados dois novos valores de temperatura, gráficos do perfil reológico comparativos entre as quatro temperaturas foram construídos (Figuras 12 e 13), mostrando que nos géis descritos na invenção a histerese permaneceu mínima mesmo em temperaturas extremas como a de 8°C e de 50°C, mantendo sua estrutura tridimensional inicial; já na formulação comercial a mesma continuou evidente. Outra modificação importante nessa análise (Figuras 12 e 13) foi a introdução de um gel a 20% de benzocaína aviado na mesma base dos outros já analisados; isso se fez presente para verificarmos se essa concentração de anestésico alteraria nossos resultados já que o produto comercial, que contém anestésico nessa concentração, apresenta histerese significativa e conseqüente redução nos parâmetros como viscosidade e estabilidade. Os resultados mostraram que o gel aviado com essa concentração de anestésico permaneceu com baixa histerese e viscosidade ideal, o que denota que a base preparada é que dá suporte ideal para que essas formulações resistam a variações tanto de temperatura como de anestésico (Figura 12).

Foram construídos, também, gráficos de viscosidade comparativos nessas mesmas temperaturas (Figura 13), mostrando que os géis referentes as novas formulações obtiveram decaimento reduzido nesse parâmetro mesmo em temperatura elevada (50°C), sendo esse um dado importante visto que os mesmos são capazes de suportarem altas temperaturas sem alteração significativa no que se refere as características físicas do mesmo. Esse fato anteriormente citado não foi observado na formulação comercial que se liqüefez a essa temperatura.

As análises realizadas com a base farmacêutica em questão utilizando o anestésico ropivacaína com o intuito de verificarmos se a presença de um outro ativo alteraria de alguma forma os resultados reológicos, mostraram que a presença de histerese continuou reduzida na formulação lipossomal bem como na não lipossomal (Figura 14) e que um nível de viscosidade ideal permaneceu na temperatura de interesse - temperatura bucal: 36°C ±1°C (Figura15), como mostrado a-

baixo no cálculo comparativo de histerese dos géis de ropivacaína com o produto comercial e formulações com benzocaína a temperatura de 36°C.

Gel (36°C)	A _{histerese absoluta}	A _{histerese relativa}
Ropi 2%	-11151,7915	-8,116
Ropi 2% Lipossomal	-14058,212	-11,504
Benzocaína 10%	-6777,8456	-4,940
Benzocaína 15%	3645,3665	2,852
Produto comercial	67521,2643	85,534
Benzocaína 10% lipossomal	4244,8105	2,150
Benzocaína 15% lipossomal	-2201,0635	1,3117

5 Fez-se observação da liberação das drogas livres e encapsuladas com a utilização de um sistema descrito por Paavola et al. (1995), com a utilização de membrana de celulose (poros com 12000 a 14000 Da). Em geral, os testes mostraram uma diminuição na liberação dos anestésicos encapsulados em relação às drogas livres, indicando que a adição do carreador alterou a permeação das drogas através da membrana; Essa taxa de liberação lenta da formulação lipossomal foi 10 muito próxima da formulação que continha o anestésico em contato apenas com a matriz do gel ainda em solução, o que mostrou que essa matriz se comporta como um sistema de liberação prolongada. A liberação controlada se fundamenta na estrutura química do composto gelificante, que retém o anestésico em uma estrutura enovelada, como mostra a Figura 16 para o anestésico benzocaína.

15 Além do teste in vitro acima descrito, trinta voluntários foram submetidos à anestesia tópica com seis anestésicos, em seis sessões (tratamentos) determinadas aleatoriamente. Os tratamentos foram realizados com 60mg de cada anestésico tópico: gel de ropivacaína a 1%, gel de ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas, gel de benzocaína a 10%, gel de benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas, EMLA cream (EMLA®, AstraZeneca, Cotia, Brazil) e gel de benzocaína a 20 20% (Benzotop®, DFL Ind Com Ltda, Rio de Janeiro, Brazil). Cada tratamento foi aplicado no fundo de sulco da região de canino superior direito durante dois minutos; o intervalo entre os tratamentos foi de uma semana. Foram avaliadas: a duração da anestesia em tecido mole por meio de estímulo físico e a eficácia dos anestésicos quanto à redução da dor durante a punção da agulha, durante a simulação 25 de uma anestesia na técnica infiltrativa, por meio da escala analógica visual (EAV); nesta escala, quanto maior o valor, maior a percepção dolorosa (Malamed, 2000).

O gel de Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas foi estatisticamente mais eficaz em reduzir dor à punção, com menores valores na Escala Analógica Visual, em comparação com o gel de Ropivacaína a 1% ($p=0,0128$). A Figura 17 30

mostra a comparação dos valores das medianas da Escala Analógica Visual para o gel de Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas e gel Ropivacaína a 1%;

O gel de Benzocaína a 10% encapsulado em lipossomas não foi estatisticamente diferente do gel de Benzocaína a 10% ($p = 0,6592$). A Figura 18 mostra a comparação dos valores das medianas para a Escala Analógica Visual para o gel de Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas e gel Benzocaína a 10%.

Em comparação com as formulações comerciais atualmente disponíveis no mercado, o gel de Ropivacaína a 1% encapsulado em lipossomas foi estatisticamente superior em reduzir dor à punção em relação ao gel de benzocaína a 20% ($p = 0,0187$). No entanto a ropivacaína a 1 % encapsulada em lipossomas não foi estatisticamente superior aos outros anestésicos avaliados ($p > 0,05$). Assim, a Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas foi equivalente a todos os anestésicos avaliados e a Ropivacaína a 1% só foi superior à forma comercializada da Benzocaína a 20%. A Figura 19 mostra os valores das medianas para a Escala Analógica Visual para o gel de Benzocaína a 20%, EMLA e para os géis de Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas e Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas.

O gel de Benzocaína a 10% encapsulado em lipossomas apresentou eficácia em reduzir a dor à punção similar ao EMLA e à benzocaína a 20%, e o gel de ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas foi equivalente ao EMLA e superior à Benzocaína à 20% quanto à capacidade em reduzir dor à punção. Em relação à duração de anestesia em tecido mole a ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas promoveu maior duração de anestesia em tecidos moles em comparação a Ropivacaína a 1% não encapsulada ($p = 0,0009$). A Figura 20 mostra a comparação dos valores das medianas em relação ao tempo de duração de anestesia em tecidos moles para o gel de Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas e gel Ropivacaína a 1%.

A Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas promoveu maior duração de anestesia em tecido mole em comparação a Benzocaína a 10% não encapsulada ($p = 0,0198$). A Figura 21 mostra a comparação dos valores das medianas em relação ao tempo de duração de anestesia em tecidos moles para o gel de Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas e gel Benzocaína a 10%.

O gel de Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas apresentou maior duração de anestesia em tecidos moles em comparação à forma comercial do gel de Benzocaína a 20% ($p < 0,05$), no entanto não apresentou diferença estatística em

relação ao EMLA ou à Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas. O gel de Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas não apresentou diferenças estatísticas em relação aos outros anestésicos avaliados: Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas, EMLA ou gel de Benzocaína a 20% comercial ($p>0,05$). O EMLA apresentou maior duração de anestesia em tecidos moles em relação à Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas e ao gel de Benzocaína a 20% comercial ($p<0,05$). A Figura 22 mostra a comparação dos valores das medianas em relação ao tempo de duração de anestesia em tecidos moles para o gel de Benzocaína a 10% encapsulada em lipossomas, o gel de Ropivacaína a 1% encapsulada em lipossomas, EMLA e gel de Benzocaína a 20% comercial.

Reivindicações

1. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um anestésico micronizado, em uma faixa de concentração de 0,1% a 20% em peso, selecionado dentre benzocaína, ropivacaína, ou mistura dentre os mesmos, um agente gelificante, selecionado dentre um polímero carboxivinílico, e um agente de levigação, sendo que o anestésico está encapsulado em lipossomos, a dita composição apresentando uma viscosidade mínima de 30 Pa.s, quando submetida a uma variação de temperatura de 5°C a 50°C.
2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o anestésico local micronizado, é obtido com participação de solvente orgânico.
3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico é selecionado dentre: álcool absoluto, acetona, clorofórmio.
4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o anestésico local micronizado é obtido através de trituração mecânica.
5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os lipossomos são obtidos a partir de uma mistura de lecitina de ovo, vitamina E e colesterol.
6. Composição farmacêutica de acordo com reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o agente gelificante produz uma viscosidade mínima de 30 Pa.s e mantém essa característica em uma faixa de temperaturas de 5°C a 50°C.
7. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 e 6, **caracterizados** pelo fato de que o polímero carboxivinílico, está em uma faixa de concentração de 0,5% a 2,0% em peso.
8. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 e 6, **caracterizados** pelo fato de que polímero carboxivinílico, está a uma concentração de 1% a 2% em peso.
9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o agente de levigação é selecionado dentre: vaselina líquida

da, glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, óleo de rícino, óleo de algodão, polisorbato 80.

10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 9, **caracterizados** pelo fato de que o agente de levigação utilizado é o propilenoglicol.

11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 10, **caracterizado** pelo fato de que a concentração de propilenoglicol na composição é de 5% a 15% em peso.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que dita composição compreende umectante.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o umectante é selecionado dentre: glicerina, sorbitol, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, ou uma mistura dentre os mesmos.

14. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 13, **caracterizados** pelo fato de que o agente umectante utilizado é a glicerina.

15. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 14, **caracterizado** pelo fato de que a concentração de glicerina na composição é de 2% a 15% em peso.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a dita composição compreende uma quantidade de agente alcalinizante suficiente para o ajuste do pH da composição na faixa de 4,5 e 11.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de a quantidade de agente alcalinizante utilizada é suficiente para obtenção do pH 7,0 na composição.

18. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, **caracterizado** pelo fato de que o agente alcalinizante compreende base inorgânica e/ou amina de baixo peso molecular, selecionada dentre trietanolamina.

19. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 18, **caracterizado** pelo fato de que a base inorgânica é o hidróxido de sódio.

20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a dita composição compreende conservante antimicrobiano.

5 21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que o conservante antimicrobiano é o metilparabeno.

22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que o metilparabeno é utilizado em uma concentração de 2% em peso.

10 23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a dita composição compreende edulcorante.

24. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que o edulcorante é selecionado dentre: sacarina, stévia, aspartame.

15 25. Uso de anestésico e agente gelificante **caracterizado** pelo fato de ser para preparar uma composição farmacêutica apresentando viscosidade mínima de 30 Pa.s, conforme definido na reivindicação 1.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que a composição farmacêutica é utilizada em tratamento odontológico.

20 27. Uso, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que a composição farmacêutica é utilizada em tratamento dermatológico.

28. Processo de obtenção da composição farmacêutica, conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende as etapas de:

- i. Micronização do(s) anestésico(s) local(s);
- ii. Adição do agente de levigação;
- 25 iii. Adição do agente gelificante;
- iv. Adição de conservante e umectante; e
- v. Acerto de pH, através da adição do agente alcalinizante.

29. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que a micronização dos anestésicos
30 envolve a participação de solvente orgânico;

30. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico utilizado na micronização do anestésico local é selecionado dentre: álcool absoluto, acetona, clorofórmio.

5 31. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 29 a 30, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico utilizado é evaporado.

10 32. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o anestésico local está lipossomado.

33. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o agente de levigação é selecionado dentre: vaselina líquida, glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, óleo de rícino, óleo de algodão, polisorbato 80.

15 34. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 33, **caracterizado** pelo fato de que o agente de levigação utilizado é o propilenoglicol.

20 35. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o agente gelificante é um polímero carboxivinílico.

36. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado** pelo fato de que o polímero carboxivinílico é o Carbopol 934.

25 37. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o conservante é o metilparabeno.

38. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o umectante é selecionado dentre: glicerina, sorbitol, propilenoglicol, PEG 400, ou uma mistura dentre os mesmos.

30 39. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** pelo fato de que o umectante utilizado é a glicerina.

40. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que é adicionado edulcorante.

41. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** pelo fato de que o edulcorante é selecionado dentre: sacarina, stévia, aspartame.

42. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o agente alcalinizante compreende base inorgânica ou amina de baixo peso molecular, selecionada dentre trietanolamina.

43. Processo de obtenção da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 42, **caracterizado** pelo fato de que a base inorgânica é o hidróxido de sódio.

44. Produto, **caracterizado** pelo fato de que compreende a composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 24.

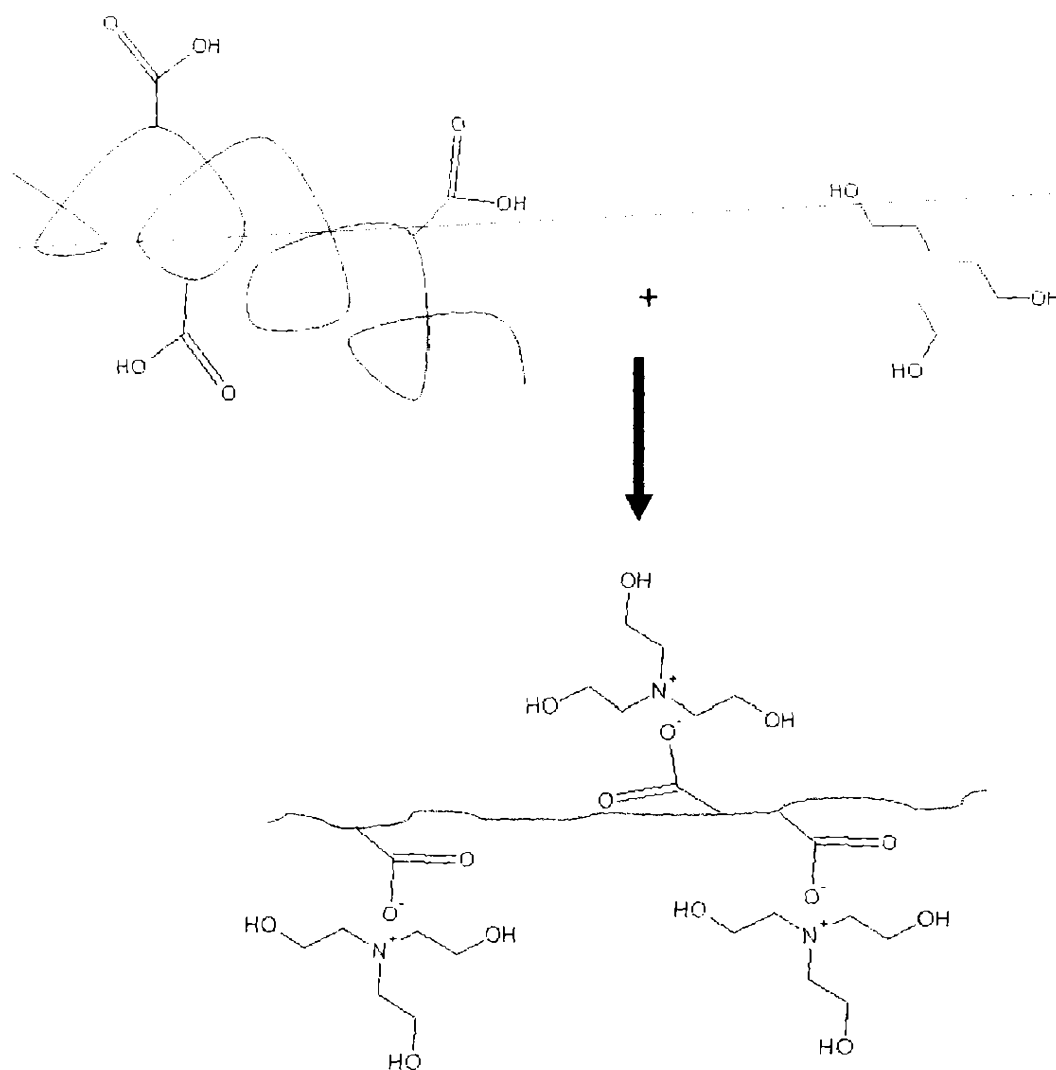


FIGURA 1

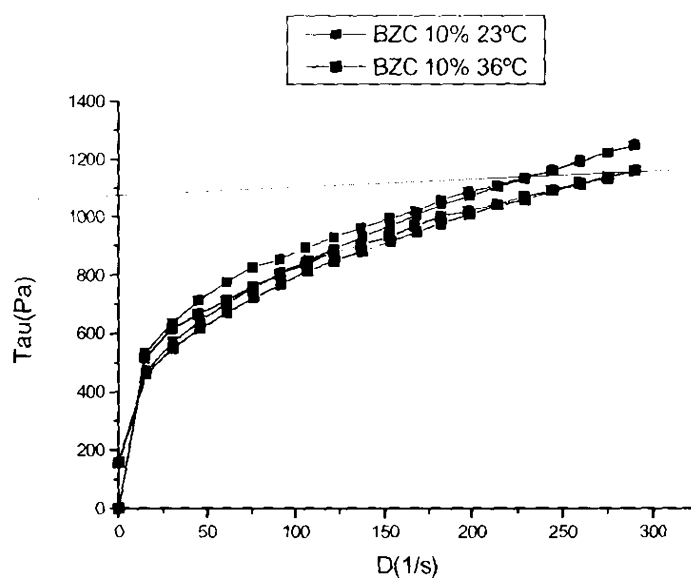


FIGURA 2A

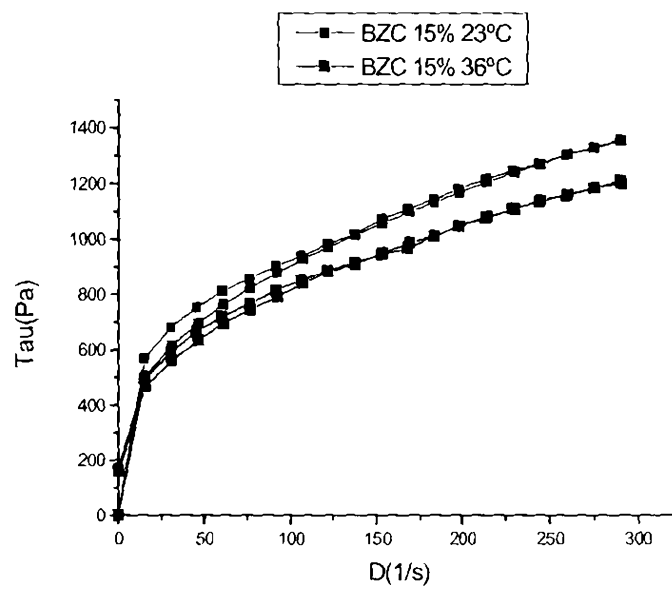


FIGURA 2B

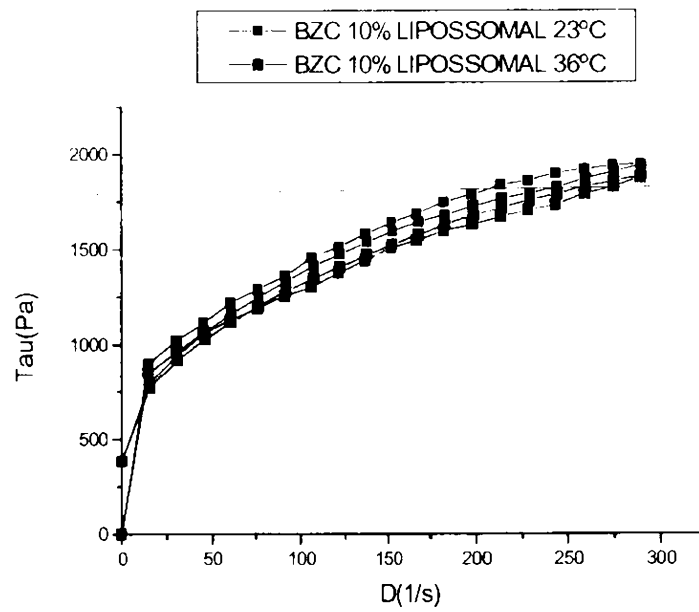


FIGURA 3A

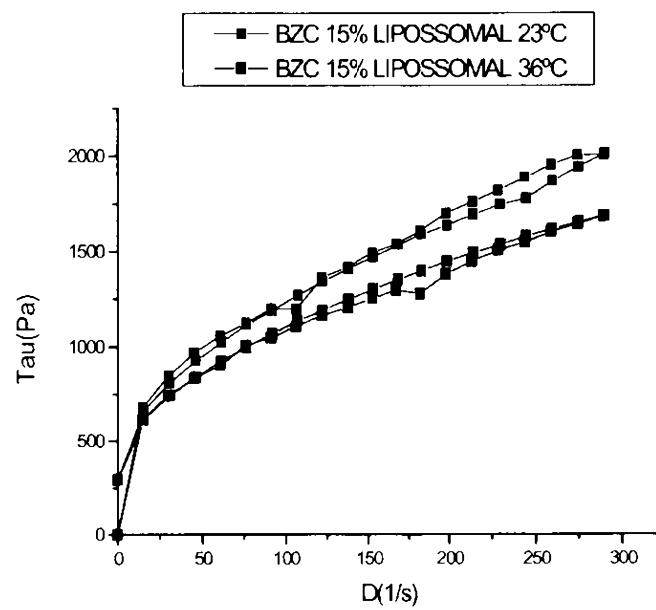


FIGURA 3B

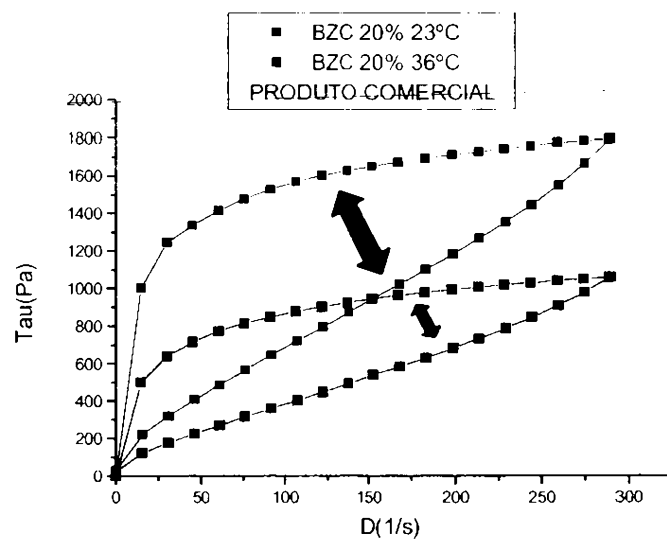


FIGURA 4

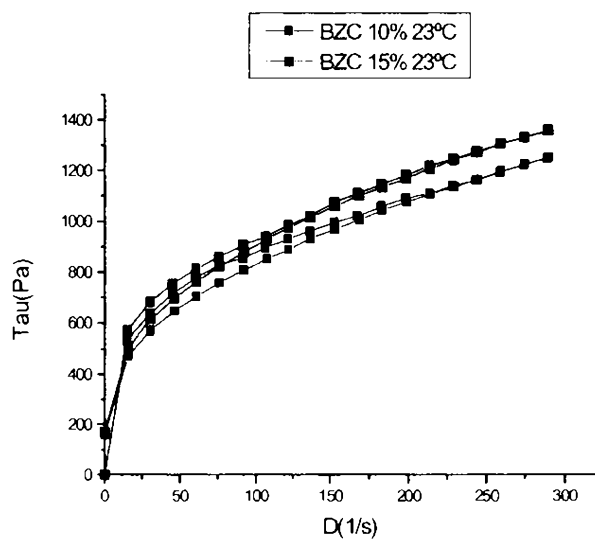


FIGURA 5A

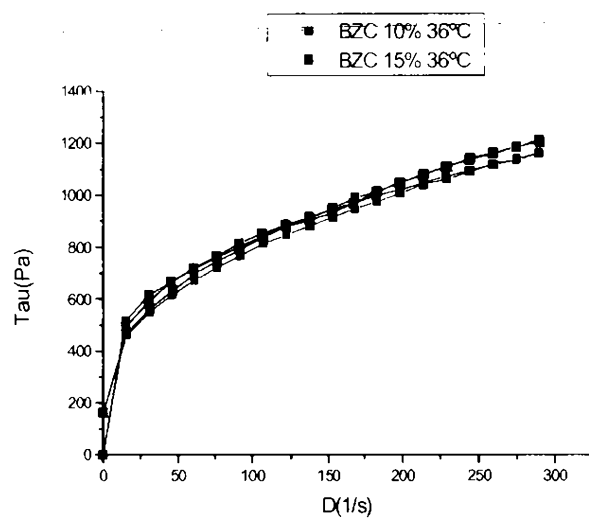


FIGURA 5B

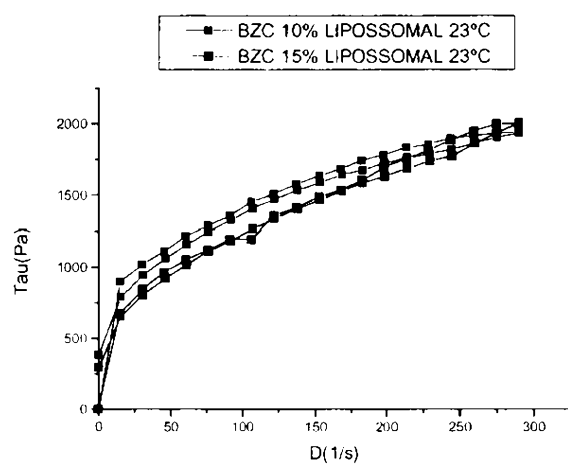


FIGURA 6A

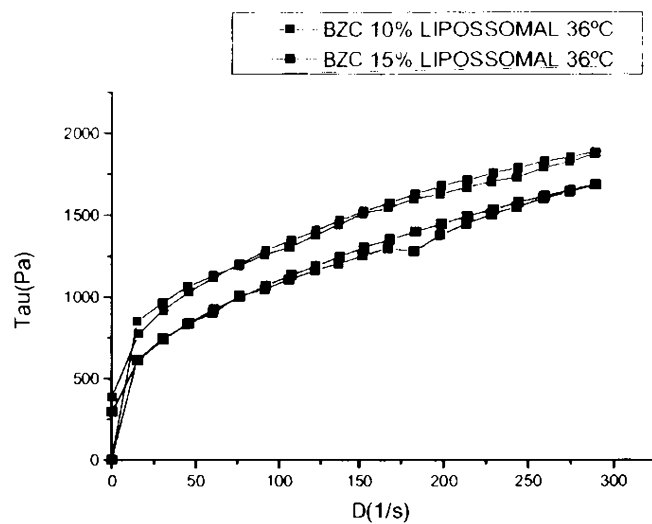


FIGURA 6B

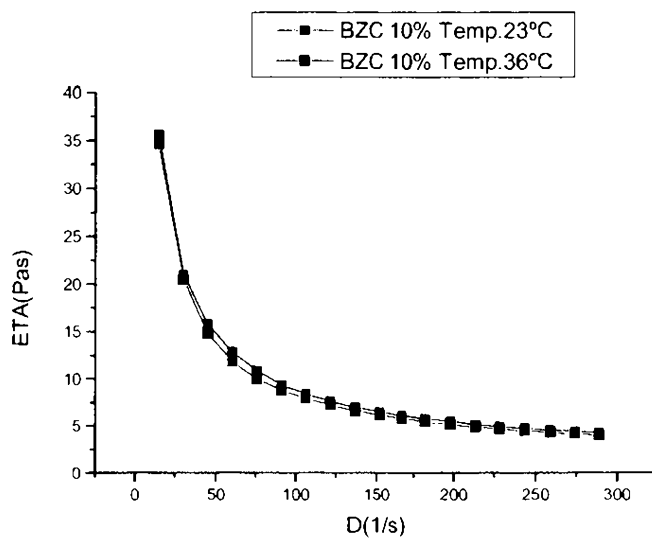


FIGURA 7A

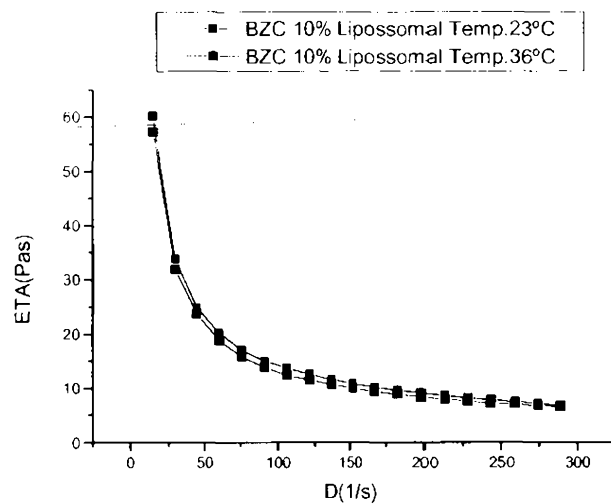


FIGURA 7B

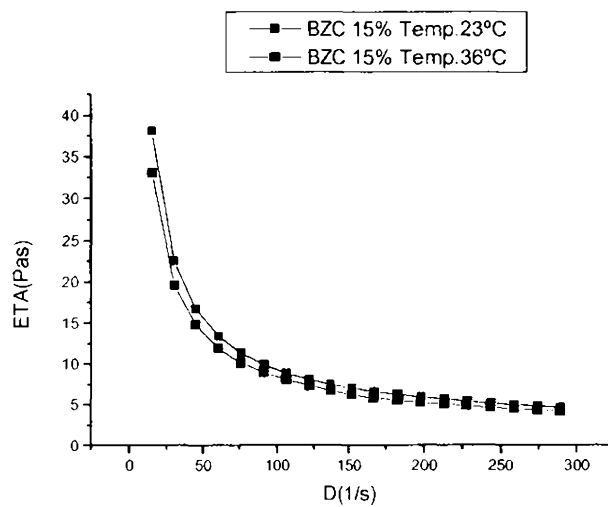


FIGURA 7C

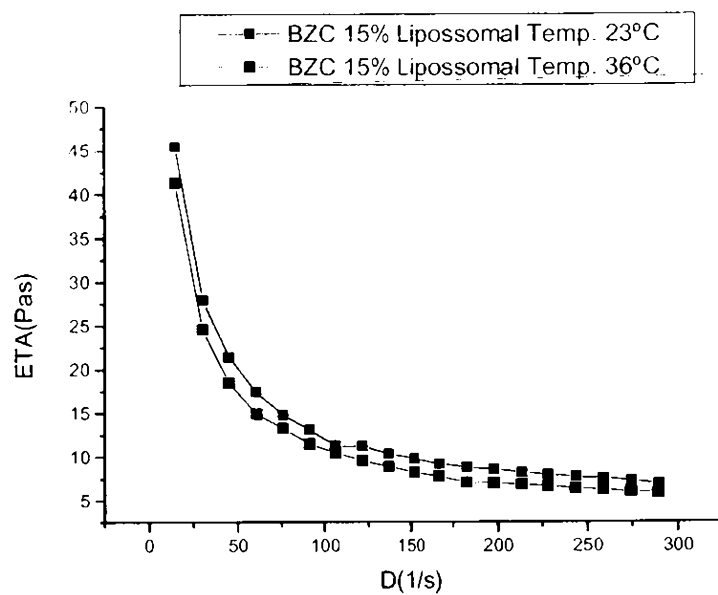


FIGURA 7D

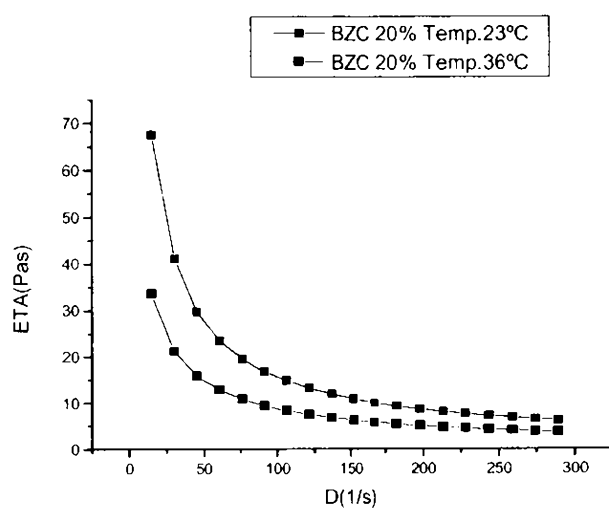


FIGURA 8

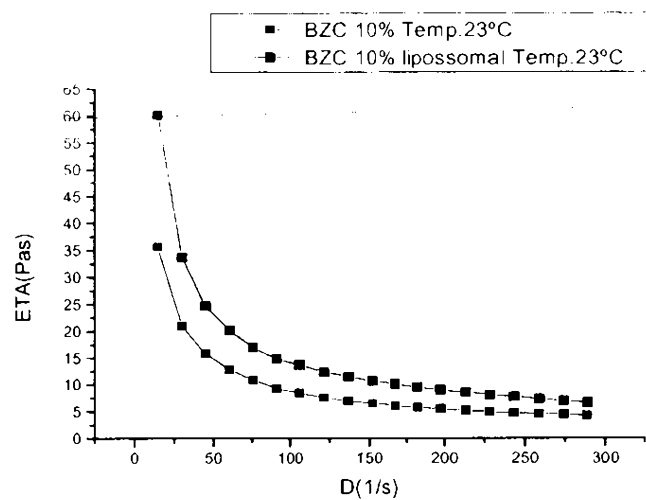


FIGURA 9A

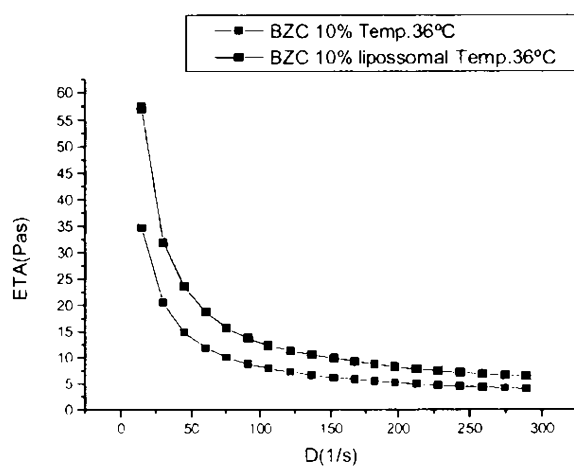


FIGURA 9B

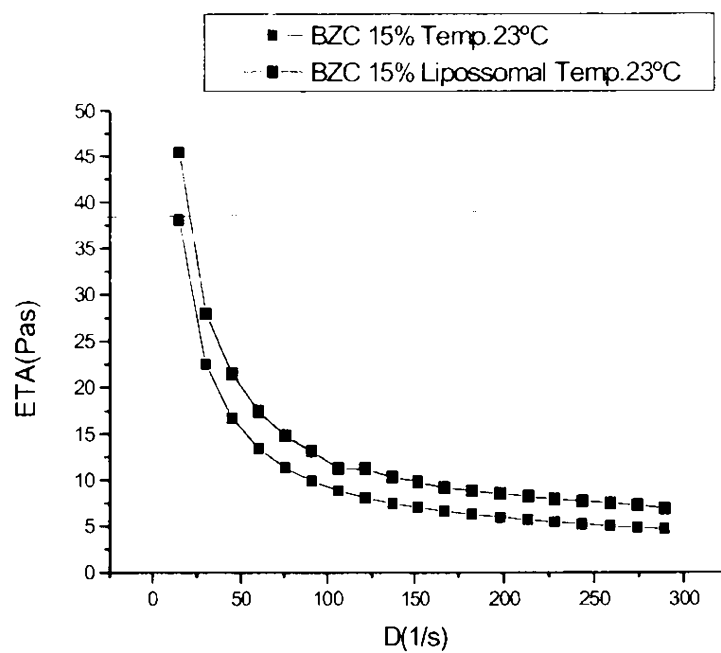


FIGURA 9C

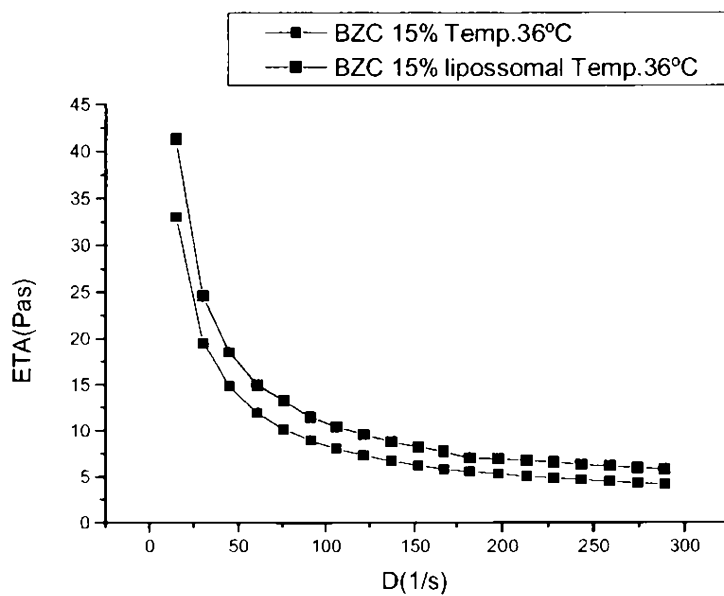


FIGURA 9D

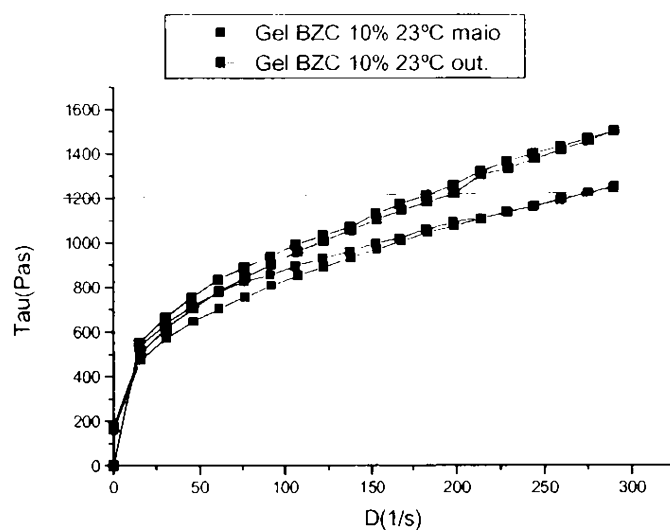


FIGURA 10A

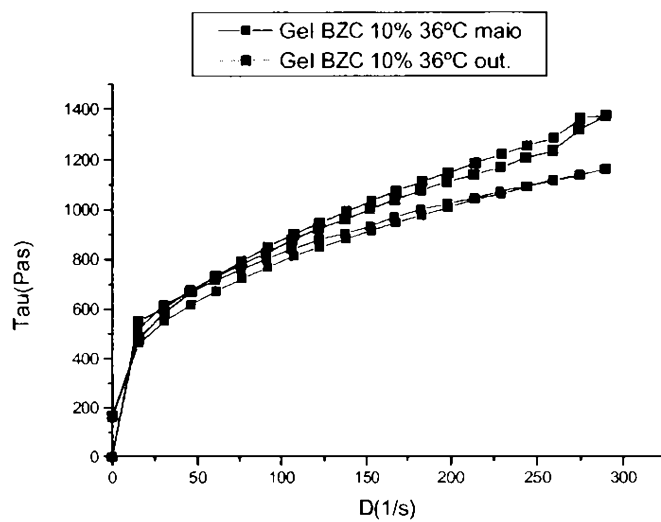


FIGURA 10B

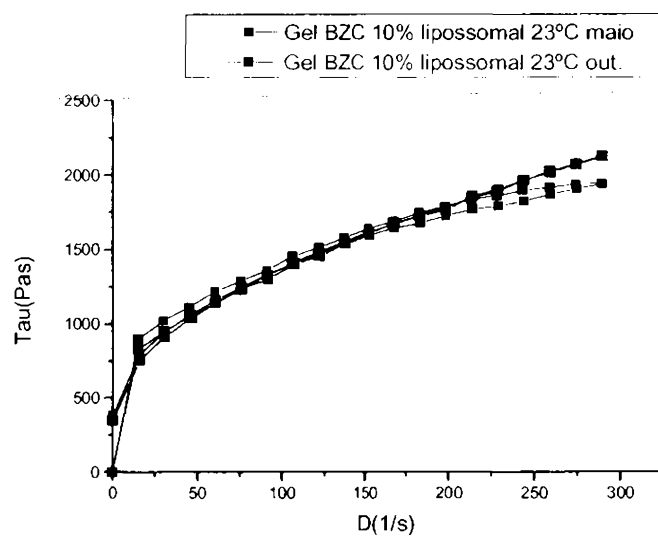


FIGURA 10C

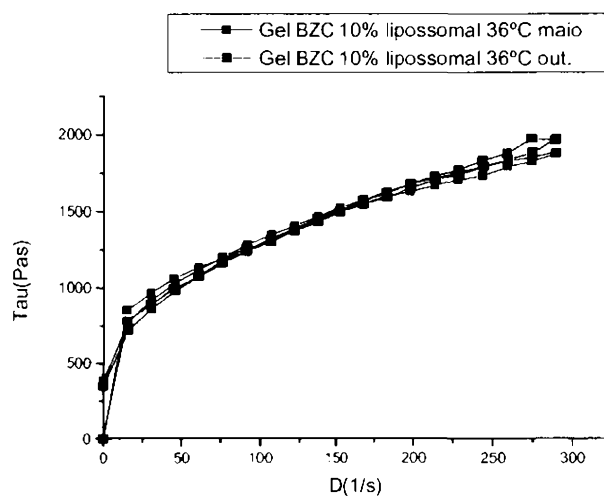


FIGURA 10D

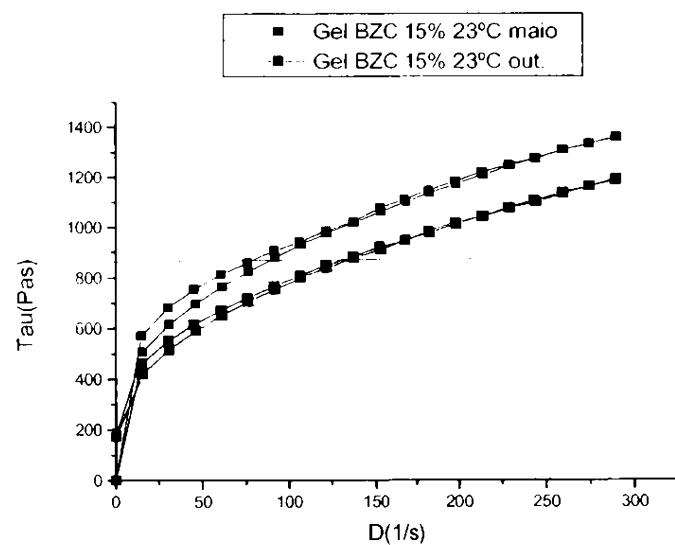


FIGURA 10E

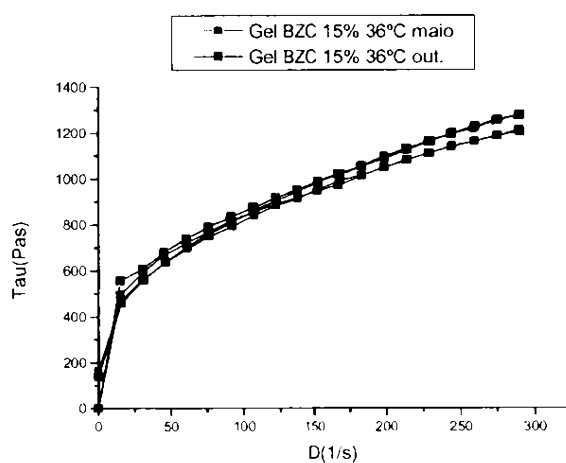


FIGURA 10F

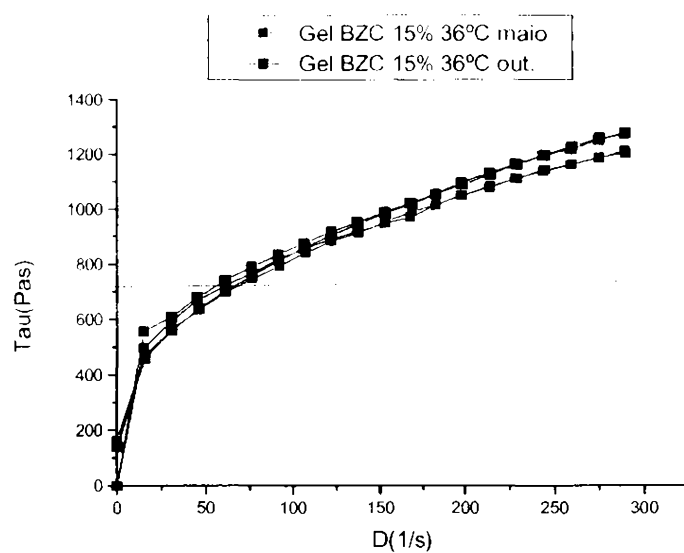


FIGURA 10G

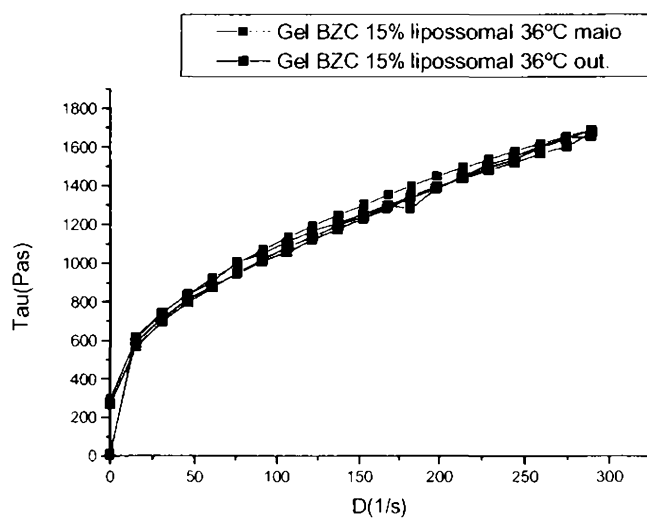


FIGURA 10H

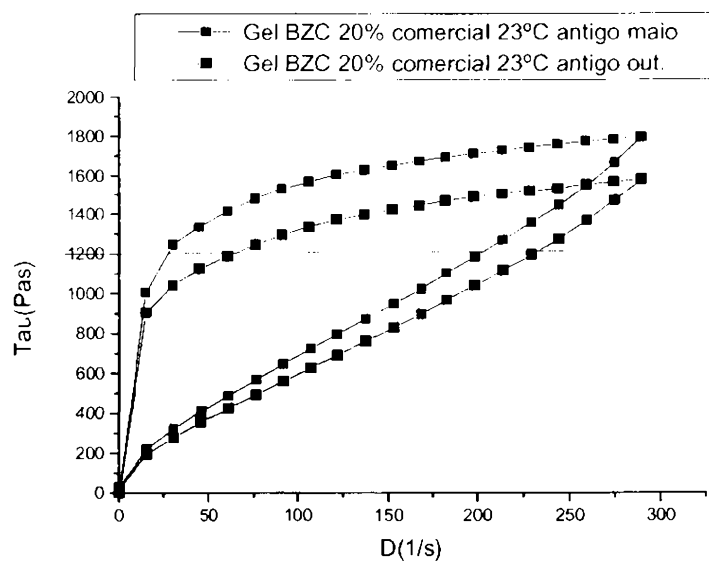


FIGURA 10I

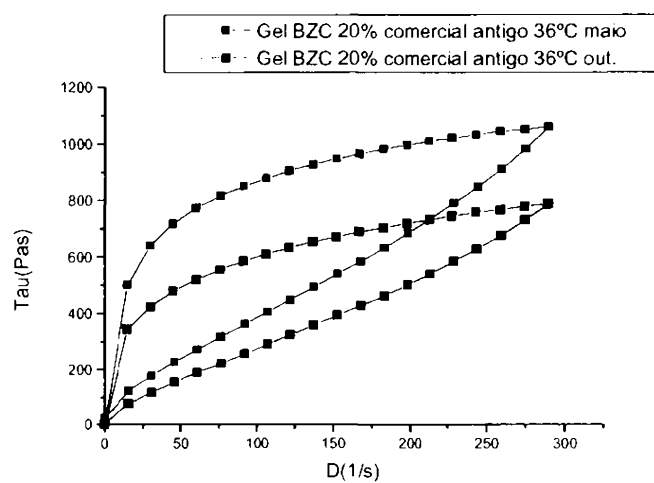


FIGURA 10 J

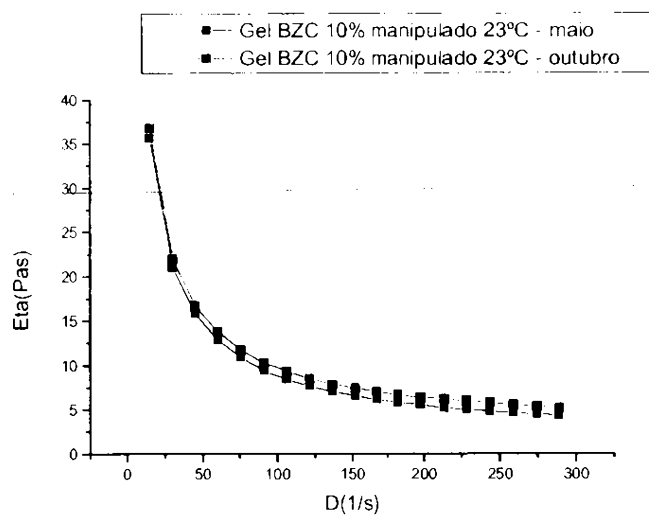


FIGURA 11A

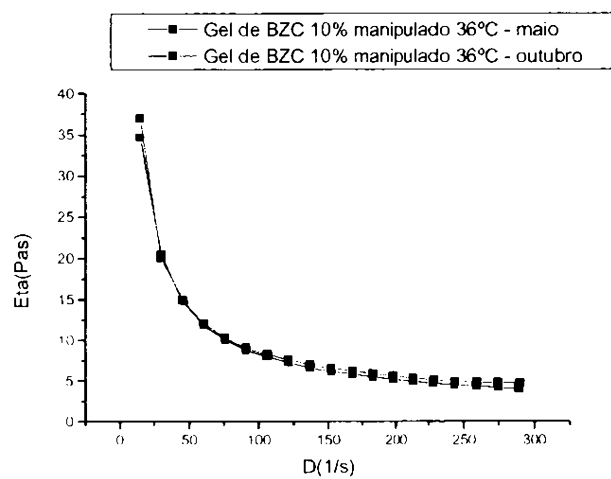


FIGURA 11B

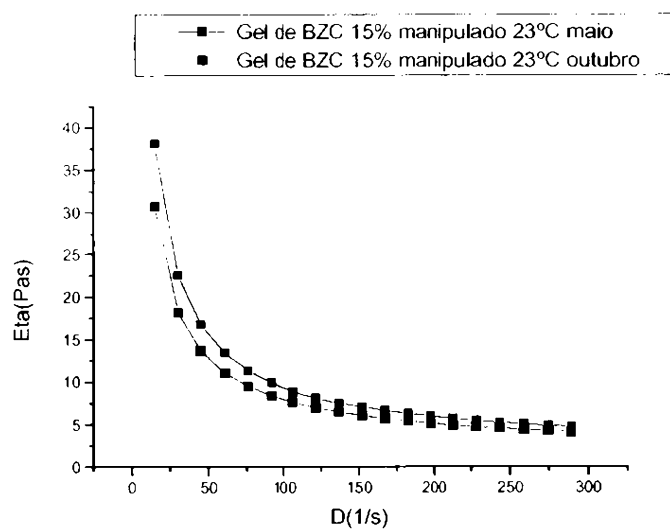


FIGURA 11C

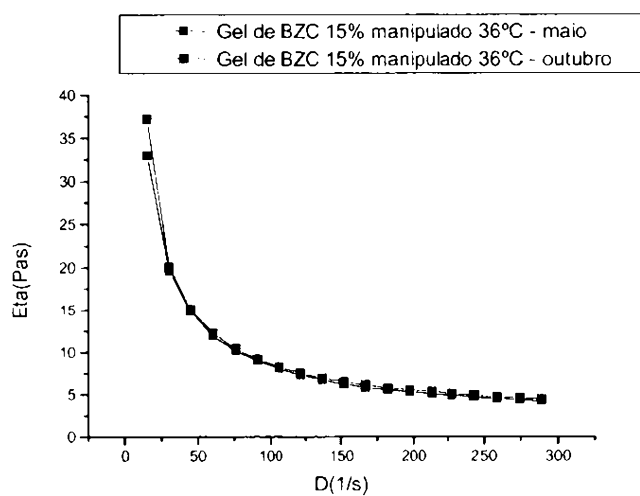


FIGURA 11D

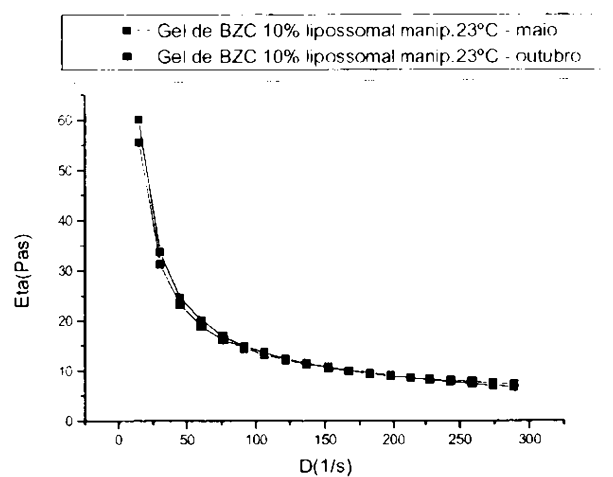


FIGURA 11E

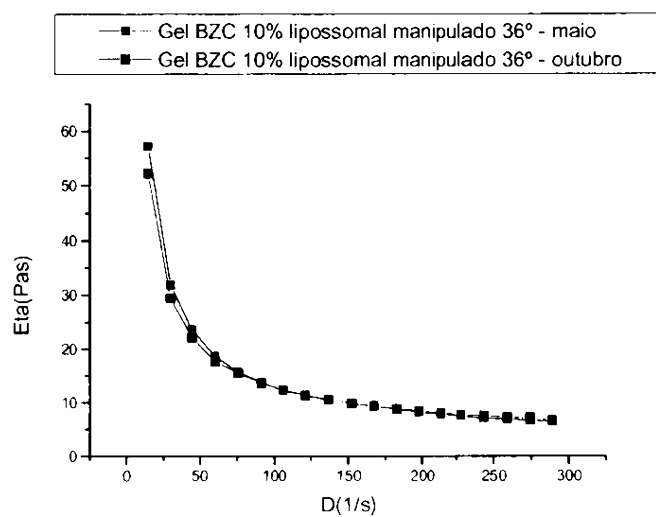


FIGURA 11F

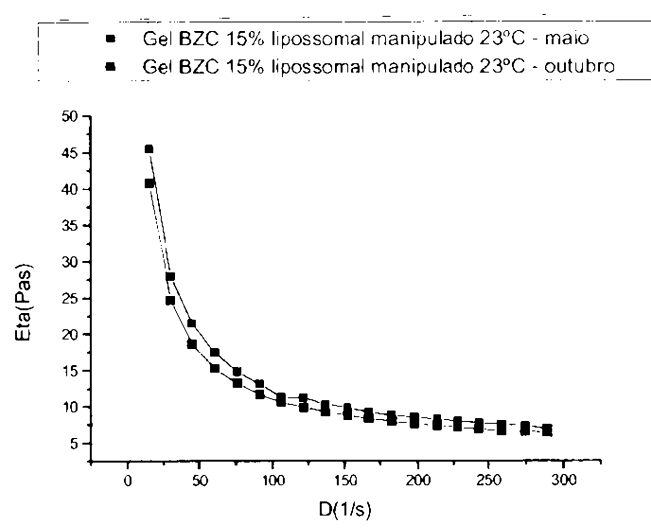


FIGURA 11G

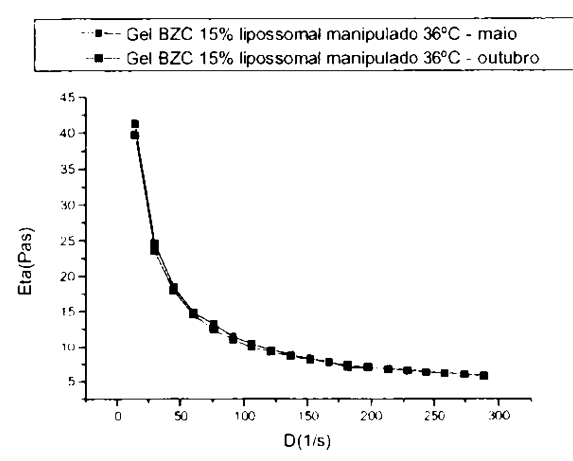


FIGURA 11H

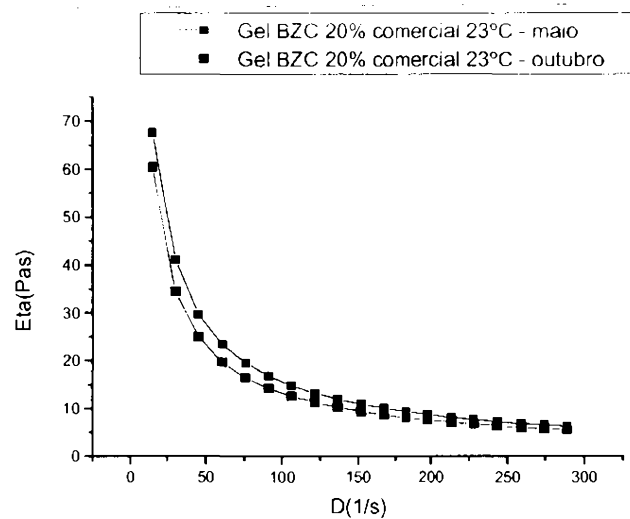


FIGURA 11I

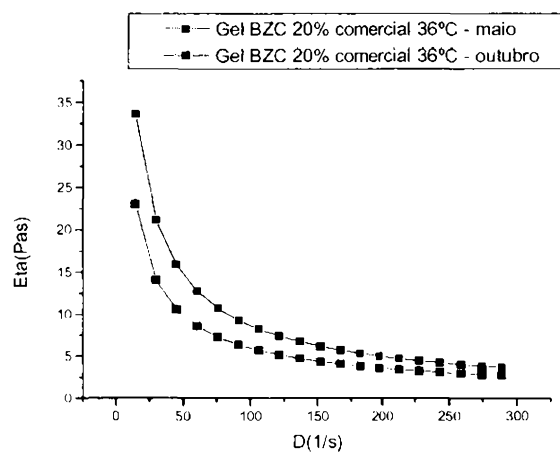


FIGURA 11J

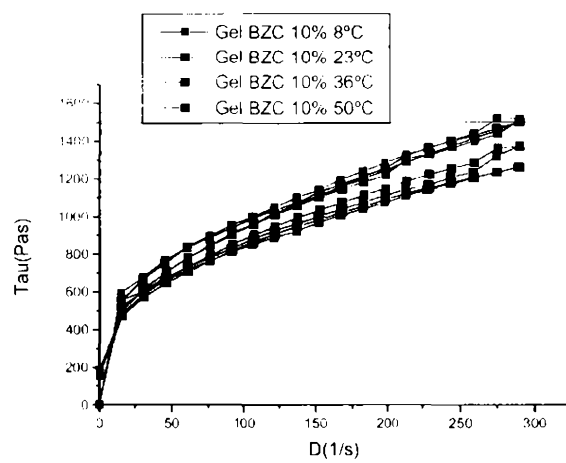


FIGURA 12A

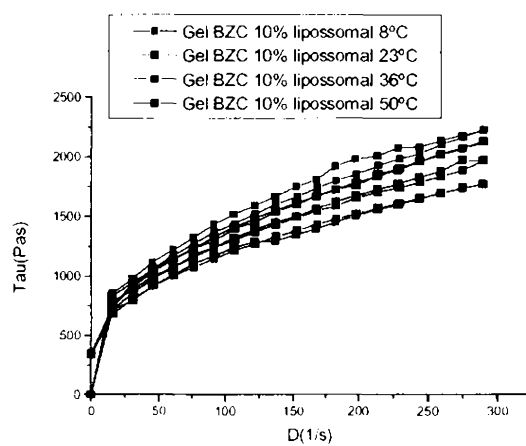


FIGURA 12B

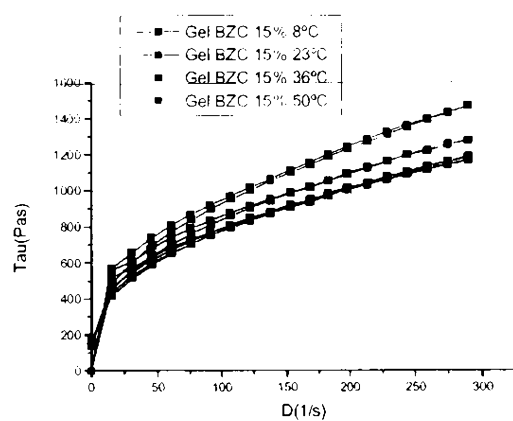


FIGURA 12C

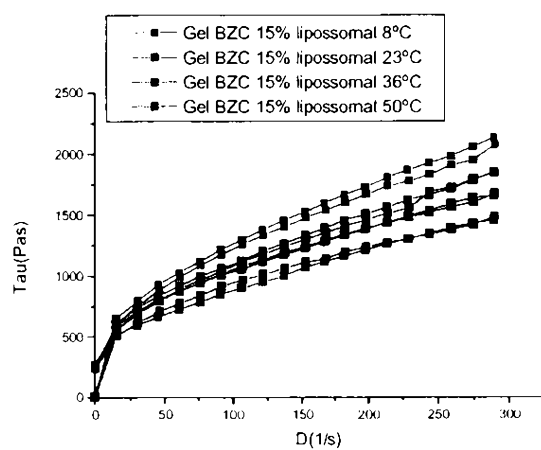


FIGURA 12D

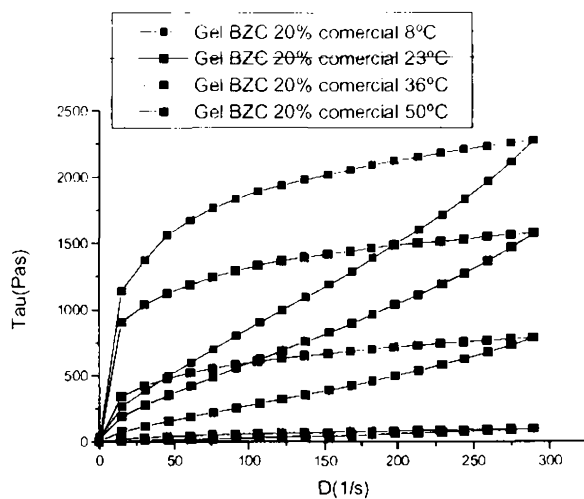


FIGURA 12E

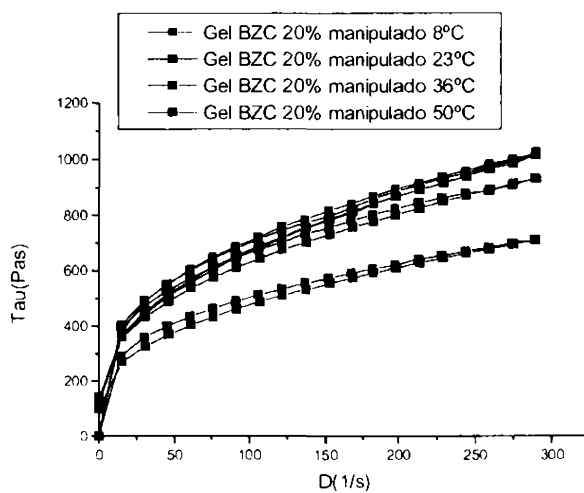


FIGURA 12F

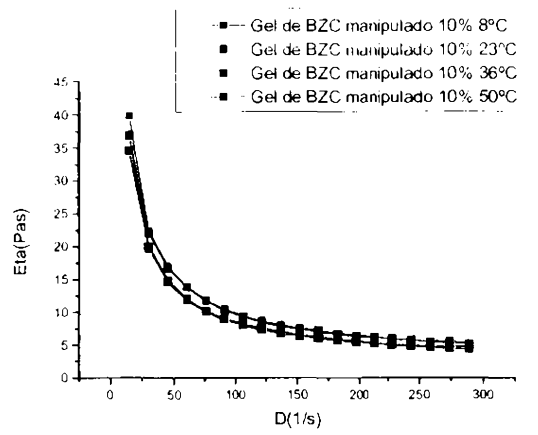


FIGURA 13A

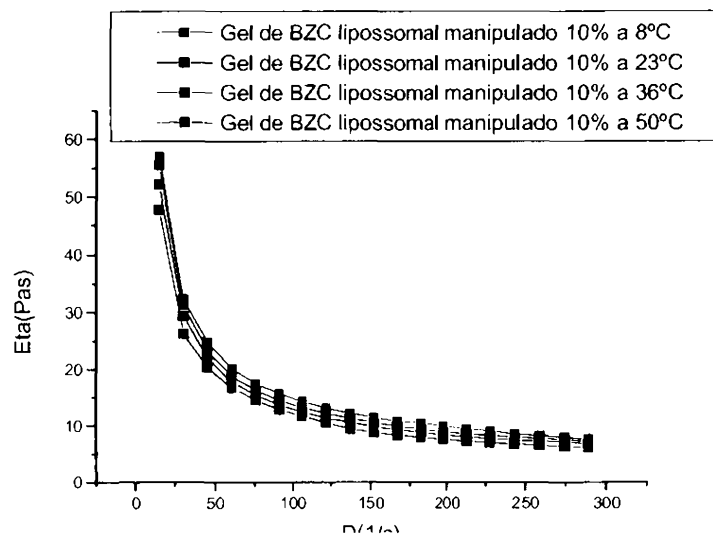


FIGURA 13B

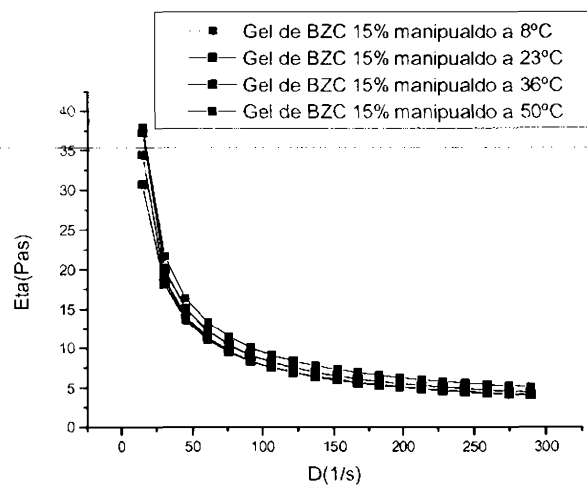


FIGURA 13C

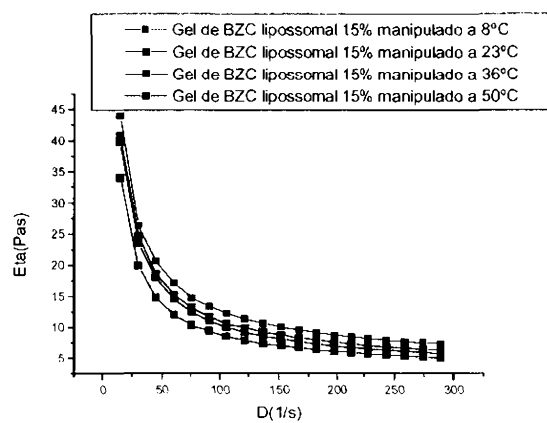


FIGURA 13D

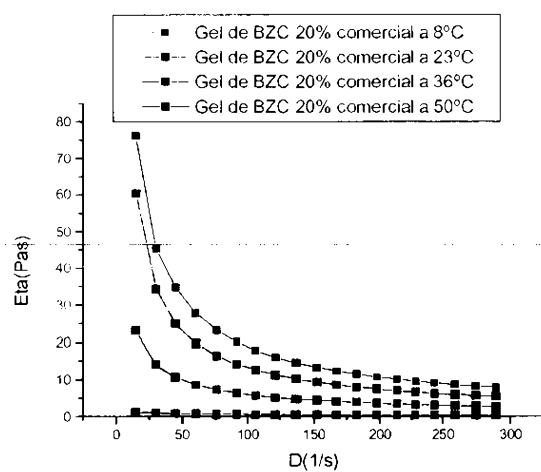


FIGURA 13E

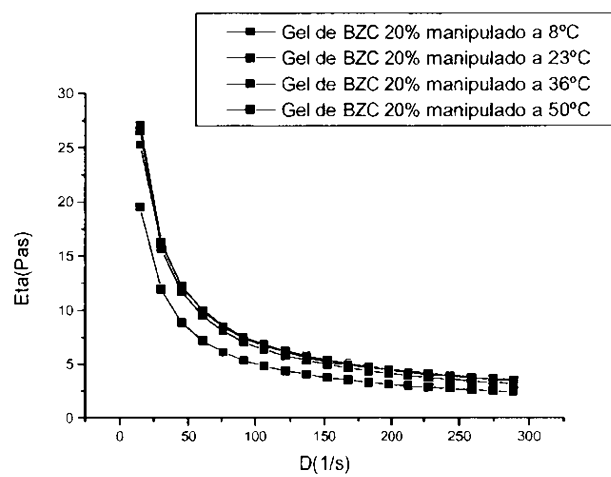


FIGURA 13F

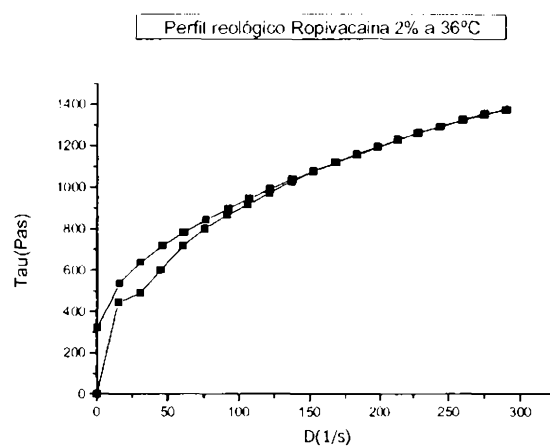


FIGURA 14A

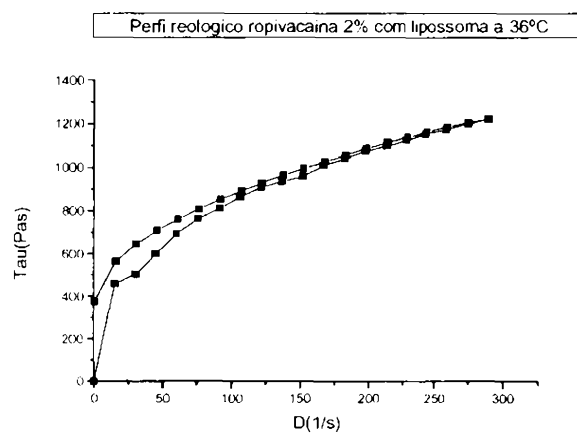


FIGURA 14B

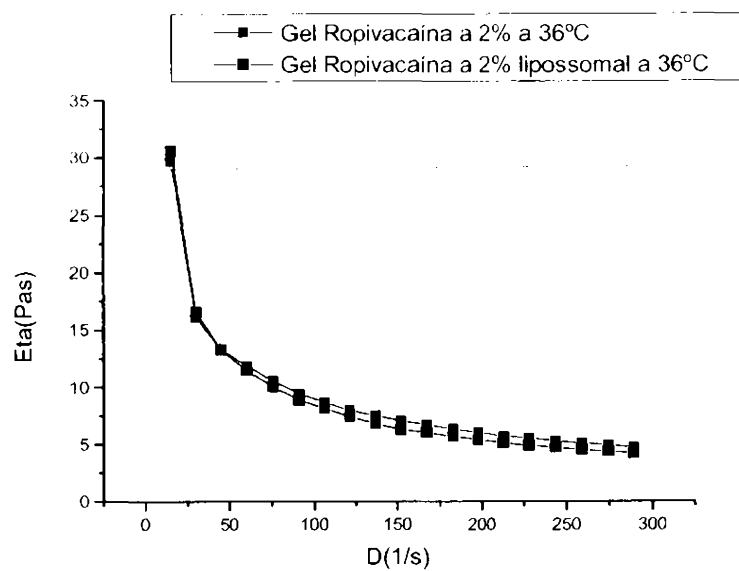


FIGURA 15

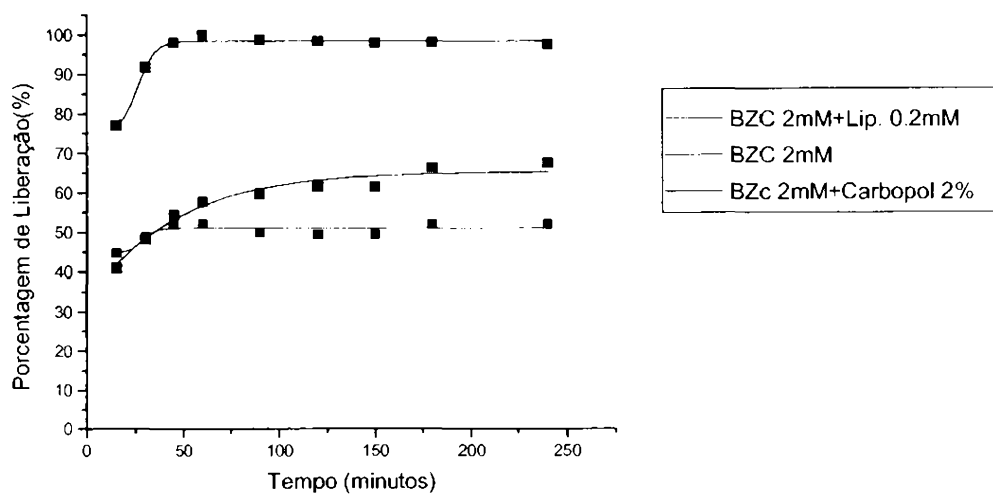


FIGURA 16

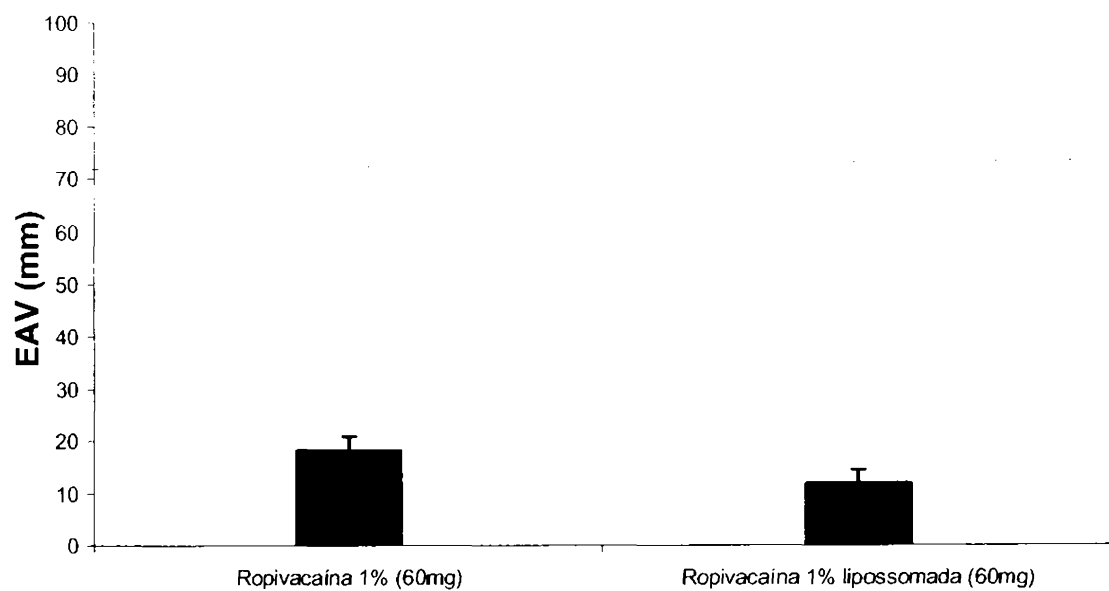


FIGURA 17

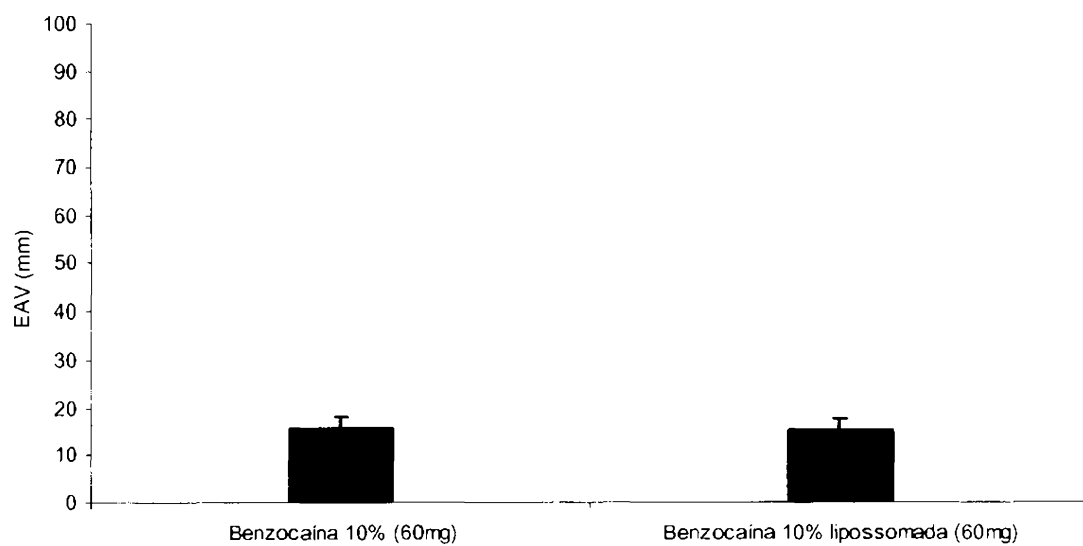


FIGURA 18

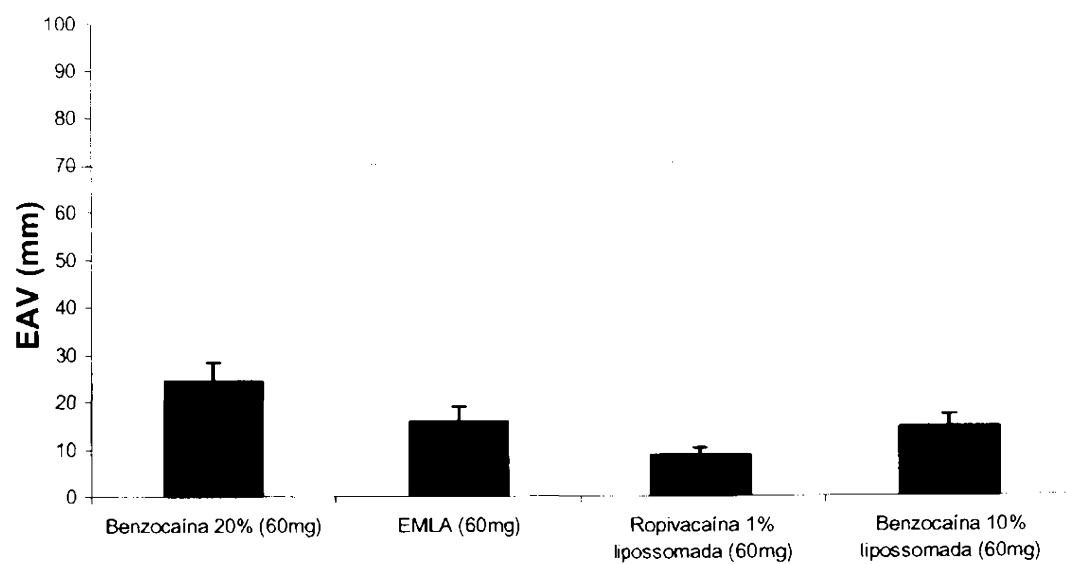


FIGURA 19

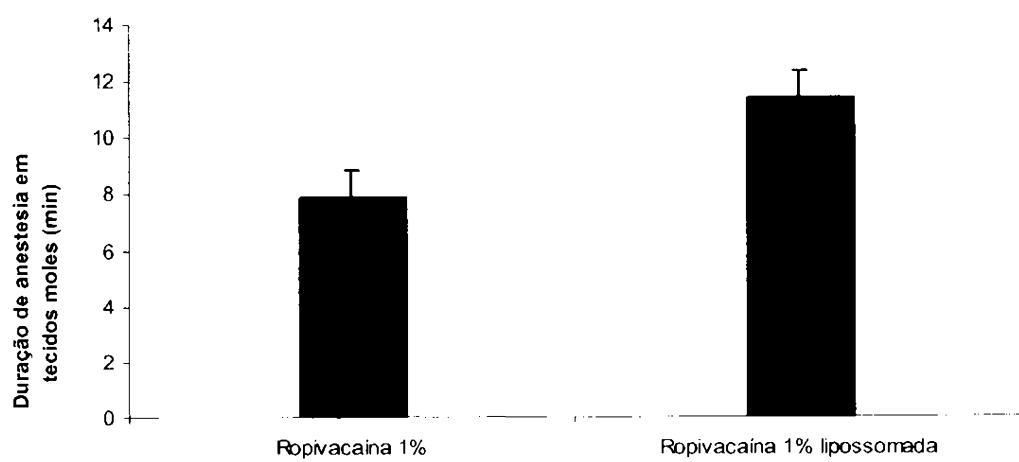


FIGURA 20

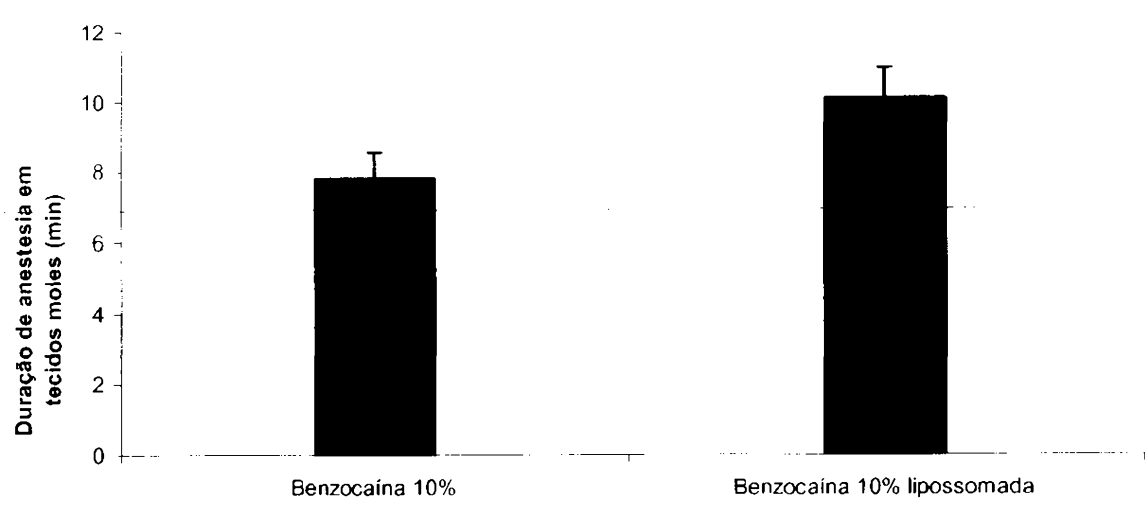


FIGURA 21

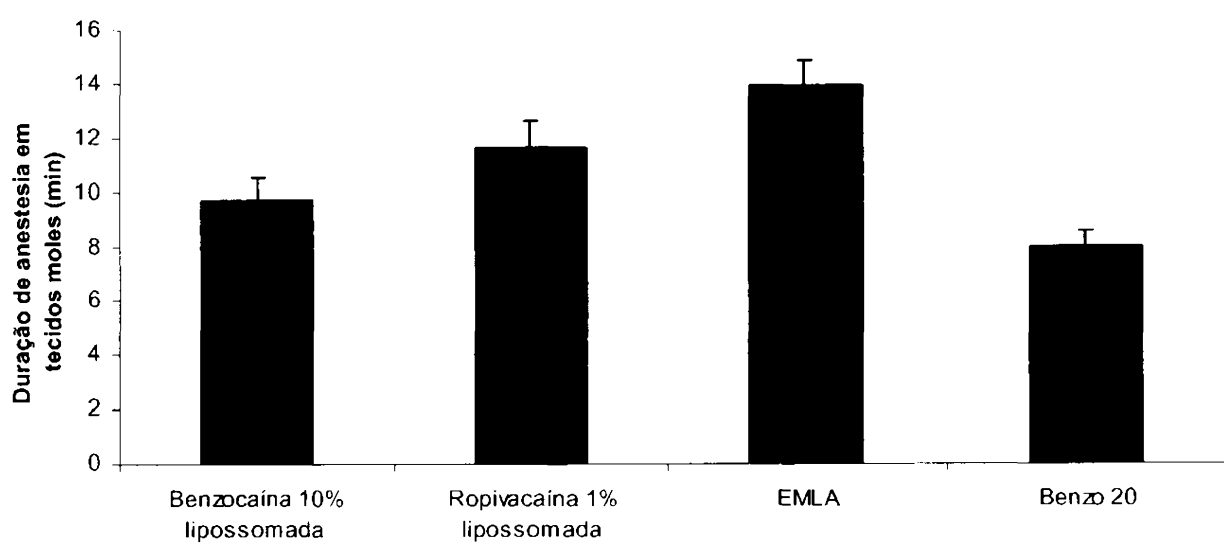


FIGURA 22