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

(11) PI 0512583-9 B1

BRPI0512583B1

(22) Data do Depósito: 10/11/2005

(45) Data de Concessão: 26/12/2018

(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE PRODUÇÃO DAS MESMAS, DE LIBERAÇÃO DE AGENTE ATIVO PARA E ATRAVÉS DO TECIDO DA EPIDERME DE PESSOA OU ANIMAL E DE TRATAMENTO DE PACIENTE QUE SOFRE DE ONICOMICOSE, DE PSORÍASE DE UNHA E DE INFECÇÕES

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 6/00; A61K 31/74.

(30) Prioridade Unionista: 08/10/2004 US 10/960,516; 13/06/2005 US 11/150,254; 28/02/2005 US 11/066,485.

(73) Titular(es): MQT HOLDINGS LLC.

(72) Inventor(es): FREDERICK DECHOW.

(86) Pedido PCT: PCT US2005036064 de 10/11/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/042059 de 20/04/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/12/2006

(57) Resumo: Composições e métodos de produção das mesmas, de liberação de agente ativo para e através do tecido da epiderme de pessoa ou animal e de tratamento de paciente que sofre de onicomicose, de psoríase de unha e de infecções É provida uma composição adequada para a liberação local de agentes cosméticos e/ou farmacêuticos na pele que contêm pelo menos dois solventes orgânicos biocompatíveis, um lipídio polar, um surfactante, uréia e um espessante, em que os solventes orgânicos incluem um éster e um álcool diídrico e/ou polihídrico. Também são reveladas composições que ainda contêm um agente cosmético e/ou farmacêutico, junto com a preparação e uso das mesmas.

"Composições e métodos de produção das mesmas, de liberação de agente ativo para e através do tecido da epiderme de pessoa ou animal e de tratamento de paciente que sofre de onicomicose, de psoríase de unha e de infecções"

Relatório Descritivo

Referência Remissiva a Pedidos Correlatos

Este Pedido é uma continuação em parte do Pedido US co-pendente de número de série 11/150.254, depositado em 13 de junho de 2005, intitulado *Organo-Gel Formulations for Therapeutic Applications* (*Formulações de Organo-Gel Para Aplicações Terapêuticas*), que, por sua vez, é uma continuação em parte do Pedido US co-pendente de número de série 11/066.485, depositado em 28 de fevereiro de 2005, intitulado *Organo-Gel Formulations for Therapeutic Applications* (*Formulações de Organo-Gel Para Aplicações Terapêuticas*) que, por sua vez, é uma continuação em parte do Pedido US co-pendente de número de série 10/960.516, depositado em 8 de outubro de 2004, intitulado *Organo-Gel Formulations for Therapeutic Applications* (*Formulações de Organo-Gel Para Aplicações Terapêuticas*), cujas revelações integrais são aqui incorporadas por referência.

Campo Técnico

Esta revelação relaciona-se com uma composição útil na liberação local de agentes cosméticos e/ou farmacêuticos na pele e unhas. Esta composição permite que a formulação com o agente seja rapidamente absorvida através da pele, passe através das unhas e também tenha uma aparência e tato agradáveis, não gordurosos, não oleosos.

Antecedentes

A pele é o maior órgão no corpo e desempenha funções importantes que são necessárias à vida. A pele age como uma barreira à invasão de vários patógenos e substâncias tóxicas. A pele é composta de

duas camadas: a epiderme é a primeira camada; e a derme é a camada debaixo da epiderme.

Contudo, como tem de servir de barreira ao ingresso de patógenos e materiais tóxicos e ao egresso de fluidos fisiológicos, a pele é altamente impermeável. Deve ser impermeável, para preservar a sua própria integridade, enquanto, ao mesmo tempo, mantém o delicado equilíbrio dinâmico de eletrólitos no corpo. A pele tem de servir a uma função de retenção; tem também de funcionar como uma barreira microbiana, a substância química, a radiação e térmica.

Uma grande parte desta impermeabilidade da pele resulta da natureza de uma camada muito fina criada por mudanças normais de desenvolvimento e fisiológicas na pele. Depois que as células são formadas na camada basal, começam a migrar para a superfície da pele, até que são desprendidas finalmente para fora. Como sofrem esta migração, ficam progressivamente mais desidratadas e queratinizadas. Quando alcançam a superfície, imediatamente antes de serem descartadas, formam uma camada fina de células metabolicamente inativas, densas, de aproximadamente dez micra (10-15 células) de espessura. Esta camada é chamada o *stratum corneum* ou a "camada cornificada". Como resultado do alto grau de queratinização das células que compreendem o *stratum corneum*, é criada uma barreira formidável. Portanto, a penetração pela rota não polar, isto é, através da membrana destas células, permanece muito difícil.

O problema é até mesmo mais difícil ao tentar liberar os agentes farmacêuticos através das placas ungueais, as placas cutâneas córneas sobre a superfície dorsal da extremidade distal da falange terminal de um dedo ou dedo do pé (unhas e unhas de dedo do pé). São compostas de escamas epiteliais planas desenvolvidas a partir de células epiteliais especializadas chamadas de matriz. A natureza espessa e endurecida das unhas torna o acesso através e para a área abaixo quase impossível com as formulações tópicas correntes. A matéria da presente revelação tem a vantagem de ser capaz de liberar os agentes farmacêuti-

cos pelas placas ungueais até aqui alvos de doenças minimamente acessíveis.

Consequentemente, num esforço para tirar proveito desta rota de administração e superar os obstáculos que a pele e as unhas proporcionam naturalmente, a técnica retornou ao uso de veículos e portadores especificamente selecionados em que o princípio farmacêutico ativo está incorporado de forma que o veículo ou o portador ajude ou no mínimo não afete adversamente a penetração do agente ativo selecionado. A técnica reconhece que, num amplo grau, a velocidade de liberação percutânea de um princípio farmacêutico ativo pode ser significativamente diminuída pela seleção de um veículo impróprio.

Em razão da facilidade de acesso, da dinâmica de aplicação, da grande área de superfície, da ampla exposição às redes circulatórias e linfáticas e da natureza não invasiva do tratamento, a liberação de agentes farmaceuticamente ativos através da pele tem sido desde há muito tempo um conceito promissor. Isto é verdade se a biodisponibilidade desejada for sistêmica ou dérmica, regional ou local.

As vantagens desta forma de liberação incluem, mas, sem limitação: evitar riscos associados ao tratamento parenteral; eliminação das inconveniências do tratamento parenteral; evitar as velocidades variáveis de absorção e metabolismo inerentes ao tratamento oral; aumentar a continuidade de administração de drogas, permitindo a liberação de agentes com meias-vidas biológicas curtas; e a eliminação da irritação gastrointestinal resultante da exposição da área gastrointestinal a princípios ativos farmacêuticos, preservantes, agentes de formação de tabletes e similares. De modo muito importante, a liberação tópica possui o potencial de tratamento efetivo de condições que são de natureza local (ou que exibem manifestações locais), de modo sistêmico como também local com o mesmo regime de tratamento. Assim, as composições efetivas para liberação dos agentes farmacêuticos são altamente procuradas.

Embora tenham sido sugeridas várias composições para a

liberação de percutânea de certos agentes farmaceuticamente ativos, existe a necessidade de conseguir a liberação aumentada de agentes cosméticos e farmacêuticos para a pele para tratamento local de condições e doenças de pele. Em particular, a composição deve ser de aplicação tópica fácil numa certa quantidade, permitir que o agente ativo penetre na pele rapidamente para chegar onde o agente é necessário, ter um odor e aparência agradáveis e não exigir limpeza para remover o agente.

É difícil de alcançar esta combinação destas características pretendidas.

Sumário

A presente revelação relaciona-se com uma composição para a liberação local de pelo menos um agente cosmético ou farmacêutico ou ambos. A composição inclui pelo menos dois solventes orgânicos biocompatíveis, um lipídio polar, pelo menos um surfactante, água, uréia e um espessante. Os solventes orgânicos incluem um éster e um álcool diídrico e/ou poliídrico. A composição compreende aproximadamente de 2 a cerca de 30% em peso do éster e mais ou menos desde 0,5 até cerca de 20% em peso do álcool diídrico e/ou poliídrico.

A presente revelação também se relaciona com um método de liberação de um agente ativo para dentro e através da epiderme ou tecido ungueal de um humano ou animal que compreende aplicar topicamente à pele ou à unha do humano ou animal uma composição que compreende um agente cosmético e/ou farmaceuticamente ativo e a composição revelada acima.

Outro aspecto da presente revelação relaciona-se com uma composição que compreende a composição de liberação acima revelada e um agente cosmético e/ou farmaceuticamente ativo. O pH da composição que contém o agente ativo é tipicamente de cerca de 5,5 a aproximadamente 7,5.

Ainda um aspecto adicional da presente invenção relaciona-

se com um método de produção de uma composição adequada para a liberação cutânea de um agente cosmético e/ou farmaceuticamente ativo que compreende:

a. Dissolver um lipídio polar pelo menos em dois solventes orgânicos biocompatíveis que compreendem pelo menos um éster e pelo menos um álcool diídrico ou poliídrico;

b. Acrescentar um ou mais surfactantes à composição do passo (a);

c. Dissolver um composto cosmético farmacêutico e/ou ativo na mistura surfactante de solvente-lipídio polar do passo (b);

d. Adicionar uréia e pelo menos um espessante à água;

e. Combinar as composições a partir de c e d e ajustar o pH a aproximadamente 5,5 até cerca de 7,5, se necessário.

A presente revelação relaciona ainda com uma composição preparada pelo método revelado acima.

Outros objetivos e vantagens da presente revelação ficarão prontamente evidentes para aqueles qualificados nesta técnica a partir da descrição detalhada seguinte, em que são mostradas e descritas apenas as modalidades preferidas, simplesmente por via de ilustração do melhor modo contemplado de realizar a revelação. Como será percebido, a revelação é capaz de outras e diferentes modalidades e seus vários detalhes são capazes de modificações em vários aspectos óbvios, sem sair da revelação. Consequentemente, a descrição será considerada de natureza ilustrativa e não como restritiva.

Melhor e Vários Modos

Por "administração tópica", conforme aqui usado, significa-se aplicar diretamente ou esparramar sobre o tecido epidérmico ou ungueal, especialmente a pele exterior, as unhas ou membrana, inclusive a pele ou membrana das cavidades oral, retal ou vaginal.

Por "quantidade segura e efetiva", conforme aqui usado,

significa-se uma quantidade suficiente da composição para proporcionar a atividade terapêutica local e desempenho pretendidos a uma taxa razoável de benefício/risco atendendo a qualquer tratamento médico. Dentro do escopo do julgamento médico sólido, a quantidade de agente ativo usada variará com a condição particular que está sendo tratada, a severidade da condição, a duração do tratamento, os ingredientes ativos específicos empregados, a sua concentração, a condição do paciente, as terapias simultâneas que estão sendo administradas e fatores semelhantes dentro do conhecimento e perícias específicos do paciente ou do médico assistente.

Por "toxicologicamente ou farmacologicamente aceitável", segundo aqui usado, significam-se os princípios ativos farmacêuticos, assim como também outras drogas, medicamentos ou ingredientes inertes compatíveis que o termo descreve e são adequados para uso em contato com os tecidos de humano e animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e semelhantes indevidas, comensurável com uma relação razoável de benefício/risco.

Pelo termo "compreende", conforme aqui usado, significa-se que vários outros cosméticos, drogas e medicamentos, tais como também ingredientes inertes, agentes oclusivos e veículos cosméticos compatíveis podem ser empregados conjuntamente nas composições e métodos desta invenção, contanto que seja usado o veículo de intensificação da penetração binária crítica e o cosmético ou o princípio farmacêutico ativo. O termo "compreendendo" engloba, assim, e inclui os termos mais restritivos "consistindo em" e "consistindo essencialmente em" que caracterizam o uso dos ingredientes essenciais da maneira aqui revelada.

Por "sítios afligidos", consoante aqui usado, significa-se uma área localizada de patologia, desconforto, infecção, inflamação ou lesão e a área imediatamente circunvizinha.

Por "sítios de aplicação", conforme aqui usado, significa-se um local adequado para a aplicação via dispositivo ou revestimento de liberação contínua mecânica, por exemplo, atrás da orelha, sobre o bra-

ço, nas costas, no topo do pé etc.

Por "intensificação da penetração", segundo aqui usado, significa-se que os portadores de intensificação da penetração binária desta revelação proporcionam marcada liberação transepidérmica, transungueal ou percutânea de um princípio ativo incorporado, quando comparado com outras composições de potencial química igual. Este último aspecto é importante, visto que a variação das solubilidades de cosméticos ou drogas em diferentes veículos afetará necessariamente o seu transporte através da pele ou das unhas. Assim, por exemplo, se uma droga for solúvel no veículo A na extensão de 24% e no veículo B na extensão de 4%, estando as composições a serem comparadas em concentração de porcentagem igual, em lugar de potencial químico igual, o portador de solubilidade mais baixa mostrará uma diferença enganosa de seis vezes no transporte sobre o veículo mais solúvel. O modo mais simples de assegurar potencial químico igual para avaliar a intensificação de penetração é usar soluções saturadas ou soluções de porcentagem igual de saturação de princípio farmacológico ativo nos vários veículos.

Por "substancialmente isento", conforme aqui usado, significa-se que as composições de penetração intensificada da presente invenção contêm menos do que aproximadamente 10%, preferivelmente menos do que 3,5%, com maior preferência menos do que cerca de 1% e preferivelmente menos do que aproximadamente 0,5% de qualquer composto ou membro do grupo de combinações, descritos por este termo.

Conforme aqui usado, todas as porcentagens e relações estão em peso da composição total, a menos que especificado em contrário.

Os termos "ativo", "princio ativo farmacêutico", "princípio ativo farmacológico", "agente farmacêutico", "agente farmacológico", "agente farmaceuticamente ou farmacologicamente ativo", "agente químico" e "agente terapêutico" são aqui usados de modo intercambiável.

As composições desta revelação contêm um agente cosmético e/ou farmaceuticamente ativo capaz de produzir ou possuir atividade

local, num veículo binário ou portador. O veículo sobre o portador inclui um lipídio polar biocompatível, tal como lecitina ou fosfatidilcolina, e dois solventes orgânicos, um escolhido a partir do grupo de ésteres e um escolhido a partir do grupo de álcoois líquidos diídricos e poliídricos, um preservante, água, um espessante e uréia, a um pH entre aproximadamente 5,5 e 7,5 e preferivelmente entre 6,0 e 7,0. As composições desta revelação podem ainda conter outros componentes opcionais que reduzem a irritação da pele ou aumentam a sua atração ou aceitabilidade cosmética, por exemplo, pigmentos, fragrâncias, perfumes e similares.

Os lipídios polares típicos empregados são lecitina e fosfatidilcolina. Preferivelmente, a lecitina ou a fosfatidilcolina é de uma qualidade elevada, de grau farmacêutico. A lecitina e a fosfatidilcolina apropriadas podem ser obtidas como lecitina de soja ou fosfatidilcolina de soja comercialmente disponível. Preferivelmente, é usada a lecitina de soja na composição desta invenção.

Os solventes de éster orgânicos biocompatíveis podem ser qualquer éster não tóxico em que o lipídio polar, o cosmético ou composto farmaceuticamente ativo e a uréia são solúveis e que ajuda como veículo de solubilização para levar compostos cosméticos ou farmaceuticamente ativos através da pele de um mamífero.

Tipicamente os ésteres são ésteres mono graxos que têm uma estrutura alcançável por substituição do hidrogênio ativo de um ácido graxo tendo de 4 a 22 átomos de carbono e tendo, mais tipicamente, de 8 a 18 átomos de carbono pelo grupo alquil de um álcool diídrico, sendo exemplo particular 12 átomos de carbono. O ácido graxo pode ser saturado ou insaturado e, mais tipicamente, é saturado. O álcool diídrico contém tipicamente de 2 a 8 átomos de carbono e, mais tipicamente, de 2 a 5 átomos de carbono, sendo um exemplo particular 3 átomos de carbono.

Os ésteres aceitáveis para este propósito incluem, mas, sem limitação, ésteres de isopropila. Preferivelmente, o éster é miristato de isopropila ou palmitato de isopropila, com o miristato de isopropila sendo

particularmente preferido.

Os solventes orgânicos biocompatíveis de álcool diídrico e poliídricos podem ser qualquer di ou poliálcool não tóxico em que o lipídio polar e o composto ativo são solúveis e que ajudam como veículo de solubilização a levar compostos ativos através da pele de um mamífero. O álcoois diídricos e poliálcools aceitáveis para este propósito incluem, mas, sem limitação, di e tri-álcool alcanos. Tipicamente os álcoois contêm de 3 a 8 átomos de carbono e, mais tipicamente, de 3 a 5 átomos de carbono e são álcoois saturados. Preferivelmente, o poliálcool é propileno glicol ou glicerol, com o propileno glicol sendo particularmente preferido.

As composições da presente revelação contêm tipicamente cerca de 2 a 30% em peso e, mais tipicamente, de 4 a 10% em peso do éster e de aproximadamente 0,5 até mais ou menos 20% em peso, mais tipicamente, de 1 até cerca de 20% em peso e ainda mais tipicamente de 1 até cerca de 10% em peso do álcool. Muitas das composições contêm cerca de 2 a aproximadamente 20% em peso ou de 2 até mais ou menos 10% em peso do álcool. As composições de acordo com a presente revelação exibem reduzida irritação de pele.

Ao preparar a composição desta revelação, o lipídio polar é tipicamente dissolvido no solvente de éster orgânico e solvente di ou poliálcool a relações de massa desde cerca de 5:1:1 até aproximadamente 1:5:5. Preferivelmente, o lipídio polar e o solvente de éster orgânico e o solvente de poliálcool são misturados em relações de massa iguais. Assim, numa modalidade da invenção, a lecitina de soja, o miristato de isopropila e o propileno glicol são misturados em relações de massa iguais e misturados até que a lecitina esteja uniformemente distribuída. Isto é referido como a mistura de lipídio solvente-polar.

Dependendo da natureza do cosmético ou composto farmaceuticamente ativo e das características pretendidas para a formulação final, pode ser incluído um surfactante na formulação a uma concentração entre aproximadamente 1-20% da massa da composição final. Na

formulação que inclui um agente ativo policatiônico, foi constatado, de acordo com esta revelação, que são preferíveis surfactantes não iônicos ou catiônicos. No caso de outros ingredientes ativos, por outro lado, surfactantes aniônicos, catiônicos ou não iônicos são muito aceitáveis. Preferivelmente, o surfactante é um que é compatível com a administração *in vivo* sem elicitação de efeitos colaterais indesejáveis. Um surfactante preferido é o docusato de sódio e a sua forma mais solúvel em água, benzoato docusato de sódio. Outros surfactantes iônicos ou não iônicos adequados, tais como polissorbato 80, Tween 80, docusato de cálcio, brometo de tetradeciltrimetilamônio, éter monododecil glicol pentaoxietileno ou sulfato de lauril trietanolamina. Uma vez o surfactante esteja completamente espalhado na mistura de solvente-lipídio polar, o cosmético ou composto farmaceuticamente ativo pode ser adicionado e pode ser dissolvido.

A dosagem do agente cosmético ou farmacêutico, sem dúvidas, variará, dependendo de fatores conhecidos, tais como as características do agente cosmético ou farmacêutico do agente particular; a idade, a saúde e peso do recipiente; a natureza e extensão dos sintomas; o tipo de tratamento simultâneo; a freqüência de tratamento; e o efeito pretendido. Pode ser esperado que uma dosagem diária de ingrediente ativo seja aproximadamente de 0,001 a 1.000 miligramas (mg) por quilograma (kg) de peso de corpo, com a dose mais típica sendo de 0,1 até aproximadamente 30 mg/kg.

O agente ativo está tipicamente presente em quantidades desde cerca de 0,001 até aproximadamente 30%, mais tipicamente desde cerca de 0,001 até mais ou menos 20% e ainda mais tipicamente desde aproximadamente 0,5 até 12% em peso com base no total do sistema de liberação e agente ativo. Para ingredientes ativos sólidos, isto é alcançado muito facilmente aquecendo uma alíquota da mistura de lipídio polar-surfactante-solvente e adicionando, numa base de massa, uma quantidade do composto ativo igual a aproximadamente 0,01 a 30% da massa do lipídio surfactante-solvente-polar e misturando até que esteja comple-

tamente dissolvida. Assim, por exemplo, são adicionados aproximadamente 1-20 gramas de nifedipina numa forma pulverizada a aproximadamente 100 gramas de 1:0.5:0.5 de soja lecitina: miristato de isopropila:propor grlicol aquecidos e deixados dissolver com agitação.

Alguns agentes ativos exemplificativos incluem os agentes de vasodilatação tais como trinitrato de glicerila e nifedipina; agentes antimicrobianos ou antifúngicos, tais como ciclopirox, itraconazola, metronidazola, miconazola e alilaminas, tais como naftifina e terbinafina e sais dos mesmos; inibidores de crescimento ou proliferação de células, tais como 2-deoxi-D-glicose; inibidores de transporte de poliamina; inibidores de síntese de poliamina; indutores de antizima; agentes de descalcificação da pele, tais como ácido láctico; agentes antiinflamatórios, tais como ibuprofen e cetoprofen; anestéticos tópicos, tais como a lidocaína; compostos esteróides antiinflamatórios, tais como a cortisona; peptídios, proteínas, ou hormônios, tais como o fator 4 da plaqueta; antagonistas da substância P, tais como a capsaicina; relaxantes musculares, tais como a ciclobenzaprina; analgésicos antiinflamatórios, tais como o diclofenaco de sódio e inibidores de fosfodiesterase, tais como sudenifil.

No evento em que seja usado agente ativo volátil ou proteináceo, a adição do agente ativo a uma solução relativamente morna de mistura de lipídio polar-surfactante-solvente não é normalmente desejada, visto que isto poderia diminuir a quantidade de agente ativo na formulação final.

Por via de exemplos específicos, no caso da nitroglicerina ativa, o princípio ativo está disponível na forma de uma concentração a 10% em propileno glicol que pode adicionada diretamente à mistura lipídio polar-solvente-surfactante.

A quantidade de vasodilator para o tratamento de doenças arteriais periféricas, inclusive a Doença de Raynaud, a parestesia diabética e câimbras de perna noturnas são tipicamente de cerca de 0,2 a aproximadamente 1,8% da composição.

A quantidade de agente antimicrobiano ou agente antifúngico para o tratamento de doenças infecciosas da pele e unhas, inclusive onicomicose, pé de atleta, rosácea e vaginomicose é tipicamente de cerca de 0,5 a aproximadamente 12% em peso.

A quantidade de inibidor de crescimento ou de proliferação celular para tratamento de queratose actínica é aproximadamente de 0,001 a cerca de 10% em peso.

A quantidade de inibidor de transporte de poliamina é tipicamente de cerca de 0,001 a aproximadamente 5% em peso. A quantidade de inibidor de síntese da poliamina para o tratamento de uma doença autoimune, incluindo eritrematose de lúpus cutâneo, urticária, psoríase e dermatose atópica, é tipicamente de cerca de 0,001 a aproximadamente 5% em peso.

A quantidade de agente de descalcificação da pele, tal como ácido láctico, para o tratamento de condições de pele secas, incluindo xerose, escleroderma, e ictiose, é tipicamente de cerca de 0,5 a aproximadamente 10% em peso.

Fica ainda compreendido que podem ser empregados dois ou mais tipos diferentes de agentes ativos, a fim de tratar mais do que uma condição ao mesmo tempo. Por exemplo, podem ser usados dois ou mais agentes ativos para tratar condições de pele inflamatórias, autoimune, infecciosas e/ou secas simultaneamente.

Depois da adição do cosmético ou composto farmaceuticamente ativo, pode ser acrescentada uma quantidade de uréia, preferivelmente na forma de uma solução aquosa espessada, à mistura de lipídio polar-surfactante-solvente. A uréia é tipicamente adicionada de forma que a concentração de uréia seja de cerca de 1% a aproximadamente 15% e, mais tipicamente, de cerca de 5% e 10% em massa da massa da composição final.

O espessante é selecionado a partir de agentes espessantes comuns do National Formulary, incluindo, mas sem limitação, pesos de

polímeros apropriados de polietileno glicol, polivinilpirrolidona, carbômero e metilcelulose. A quantidade de espessante é tipicamente de cerca de 0,05 a aproximadamente 5% em peso.

Assim, num exemplo específico, cerca de 5 gramas de uma solução aquosa de uréia a 10%, contendo 0,7% de Carbômero 934, é adicionada a aproximadamente 100 gramas da mistura de lipídio polar-surfactante-solvente com um composto farmaceuticamente ativo dissolvido. Em alguns exemplos, o agente farmaceuticamente ativo dissolver-se-á mais prontamente, se adicionado depois da adição da solução aquosa de uréia e, em outros exemplos, antes da adição de solução aquosa de uréia. Em todo caso, esta é uma escolha feita prontamente por aqueles qualificados na técnica, uma vez conscientes da presente revelação, dependendo da formulação particular que estiver sendo preparada e das características de solubilidade do cosmético ou composto farmaceuticamente ativo particular sendo solubilizado. Se o agente ativo for uma proteína, será necessário testar a retenção da atividade biológica da proteína após exposição à concentração de uréia particular usada nesta formulação, visto que são conhecidas as propriedades caotrópicas da uréia para desnaturar algumas proteínas. Essa determinação é conduzida facilmente por uma pessoa de capacidade ordinária na técnica.

Após a formulação da composição acima descrita com o cosmético ou agente farmaceuticamente ativo, o pH é ajustado ao pH típico de cerca de 5,5 até aproximadamente 7,5 e, mais tipicamente, a 6,0 a 7,0. Isto pode ser realizado, por exemplo, por adição de uma base tal como hidróxido de sódio aquoso e trolamina, visto que as composições inicialmente tendem a ter um pH ácido. Contudo, se o agente farmaceuticamente ativo tender a produzir soluções muito alcalinas, seria desejável a adição de um ácido para reduzir o pH. Isto pode ser realizado por adição de um ácido, tal como ácido cítrico, ou um tampão biológico, tal como carbonato de sódio ou fosfato de potássio. Com a composição numa gama de pH de cerca de 5,5 até 7,5, a formulação espessa e forma

um gel macio, viscoso, para administração tópica.

Numa modalidade da revelação, a composição é formulada com agente de vasodilatação, tal como trinitrato de glicerila. Essa formulação é rapidamente absorvida pela pele e proporciona a vasodilatação local, aumentos no fluxo sangüíneo e restauração da temperatura normal para uma extremidade com baixo fluxo de sangue. Noutra modalidade da invenção, a composição é formulada com um agente antiinfeccioso. Essa formulação é rapidamente absorvida pela pele ou um pouco mais lentamente pelas unhas de modo a proporcionar a liberação local para matar microorganismos invasores, tais como fungos ou bactérias.

Através da experimentação rotineira, usando os elementos indicados desta composição, as pessoas qualificadas na técnica, uma vez conscientes da presente revelação, serão capazes de fazer géis específicos de essencialmente qualquer ingrediente ativo ou combinação dos mesmos para uma ampla variedade de aplicações típicas. Além disso, fica entendido que as composições podem conter agentes auxiliares que incluem aqueles convencionalmente conhecidos e/ou usados nesta técnica, tais como, mas, sem limitação, preservantes e fragrâncias.

Para facilidade de preparação, é conveniente preparar uma primeira composição de gel, aqui referida como "MQX-GEL", que pode ser usada para adicionar a outros componentes na formulação de uma composição final para administração tópica. Há várias formulações possíveis do MQX-GEL. Por exemplo, um MQX-GEL pode ser preparado misturando organogel de lecitina (L. O.), como uma mistura de lecitina 1:1:1 (m/m/m), miristato de isopropila e propileno glicol, com óleo LID (uma mistura 1:1 [m/m] de L.O. e docusato de sódio), dissolvendo surfactante adicional e/ou pó de docusato sódio nesta mistura e, depois, adicionando uréia aquosa espessada.

Numa modalidade da formulação de MQX-GEL, as concentrações finais são: L.O.=30%; docusato de sódio=9%; uréia=5%; espessante=1%; e água=55%. Estas relações podem ser facilmente variadas de tal forma que as quantidades finais de cada componente são como se

segue: L.O.=15-50%; docusato de sódio e/ou outro surfactante=3-15%; uréia=1-15%; espessante=0,5-5%; e água=40-65%. Os ingredientes ativos solubilizados podem, então, ser adicionados ao MQX-GEL. Os excipientes que podem ser úteis na solubilização do ingrediente ativo incluem L.O., propileno glicol, miristato de isopropila, óleo de hortelã, glicerina e/ou polietilenoglicol. Uma mistura de homogênea é, então, feita misturando cuidadosamente os vários componentes.

Uma vez tenham sido preparadas as formulações descritas acima, o uso das formulações é uma matéria simples de aplicar a formulação a áreas afetadas onde é pretendida a liberação cutânea do agente farmaceuticamente ativo. Assim, no caso do fenômeno de Raynaud, são esfregadas formulações que contêm trinitrato de glicerila em cima da área afetada como os dedos das mãos. O tratamento é repetido, à medida que os sintomas reapareçam ou, quando usado como tratamento profiláctico, logo antes de os sintomas poderem aparecer. No uso das formulações preparadas de acordo com esta invenção, tem sido restabelecido o fluxo de sangue normal nos dedos do paciente de Raynaud dentro de cinco minutos de aplicação.

Noutro aspecto desta invenção, é formulado um composto anti-microbiano anti-fúngico para liberação para unhas dos dedos do pé infectadas com fungos. Em tratamentos de nove meses, médicos e pacientes pelo país confirmaram a redução quase completa em infecções de fungos. Isto está em contraste com resultados observados com formulações tópicas comerciais atuais com este mesmo ingrediente ativo que proporcionam redução muito modesta na infecção de fungos no mesmo prazo.

Ainda uma indicação adicional para as composições de organogel desta revelação é para o tratamento da psoríase da unha. Para essa indicação, os ingredientes ativos para o uso incluem um ou mais dos compostos úteis no tratamento da psoríase, tipicamente em quantidades de cerca de 0,0005% a 10% dependendo do tipo de agente, tais como corticosteróides (propionato de Clobetasol aproximadamente 0,005

– cerca de 0,05%, dipropionato de Betametasona aproximadamente 0,005 – cerca de 0,05%, diacetato de Diflorasona aproximadamente 0,005 – cerca de 0,05%, Halcinonida aproximadamente 0,01 – cerca de 0,1%, Desoximetasona aproximadamente 0,005 – cerca de 0,5%, acetonida de Triamcinolona aproximadamente 0,01 – cerca de 0,5%), agentes cancerígenos antiproliferativos (fluorouracil, metotrexato, síntese de poliamina e inibidores de transporte, indutores de antizima, cada um aproximadamente 0,05 – cerca de 5,0%), retinóides (tazaroteno, acetretina), análogos da vitamina D (calcipotrieno); combinações destes agentes e também uma combinação com um agente antifúngico (por exemplo miconazol, ciclopirox, terbinafine, cada um a aproximadamente 0,5 – cerca de 10%).

Noutro aspecto desta invenção, prepara-se uma composição que inclui um agente antibacteriano, por exemplo, pela inclusão de bacitracina ou outro antibiótico apropriado. Isto permite a penetração do agente antibacteriano para locais de infecção induzidos por feridas punctóricas.

Em geral, são providas composições desta invenção a uma concentração entre aproximadamente 0,001% e 30% em peso de composto ativo. Além disso, as composições que compreendem mais do que um ingrediente ativo estão dentro do escopo desta revelação e poderiam ser administradas a um recipiente carecido de mais do que um único tratamento de princípio ativo num local delimitado. Assim, por exemplo, uma composição que compreende um agente de vasodilatação e um antifúngico proveria tanto alívio da infecção fúngica como proporcionaria alívio de longo prazo restabelecendo o fluxo sangüíneo e o fluxo de nutrientes à área afetada.

É tido em consideração que as composições desta revelação são aplicadas topicamente tão freqüentemente quanto exigido, contanto que as reações locais ou a toxicidade devida ao ingrediente ativo não se tornem um problema. Assim, por exemplo, pode ser necessário um regime mais rigorosamente monitorado de aplicação, quando é administrado um composto anti-neoplásico, do que quando é adminsitrado um

composto não tóxico prontamente metabolizado tal como cetoprofen. Seria aceitável para uma pessoa carecida desse tratamento aplicar topicamente a composição tão freqüentemente quanto necessário para alcançar alívio da dor ou inflamação local.

Embora a descrição precedente descreva em geral como fazer e usar as composições e formulações desta revelação, são providos os exemplos seguintes para mostrar mais especificamente como praticar a invenção. Todavia, deveria ficar claramente entendido que o escopo desta revelação, tal como definido pelas reivindicações aqui anexadas, não deve ficar limitado às especificidades dos exemplos seguintes. Além disso, deve ficar entendido que, nas composições específicas descritas e reivindicadas, as porcentagens de ingredientes ativos e outros podem estar dentro de pelo menos uma quantidade diferente em 10%, enquanto ainda alcançam um objetivo equivalente para as composições especificamente reveladas.

Os exemplos seguintes não limitativos são apresentados para ilustrar e melhor a presente revelação:

Exemplo 1

Preparação de MQX-GEL

	500 g
Óleo LID*	50 g
Organogel de Lecitina ** (L.O.)	100 g
Pó de docusato de sódio	50 g
Uréia	50 g
Espessante	5 g
Água destilada	245 ml

*Óleo LID é uma mistura de organogel de lecitina: docusato de sódio 1:1 na base de massa.

**L.O. é uma mistura 1:1:1 de lecitina, miristato de isopropila e propileno glicol. 1. 1. O LID foi adicionado a L.O. e aquecido.

2. Foi adicionado pó de docusato de sódio e a mistura foi agitada até ficar macia.

3. O espessante e a uréia foram completamente dissolvidos em água, aquecidos e adicionados ao passo 2 com agitação.

4. O pH foi ajustado para entre 6,5 e 6,9.

O MQX-GEL pode, da mesma maneira, ser facilmente preparado como se segue:

	1.000 g
L.O.	250 g
Pó de benzoato docusato de sódio	150 g
Uréia	100 g
Espessante	10 g
Água destilada	490 ml

O L.O. foi aquecido e o pó de benzoate docusato de sódio foi agitado no L.O. aquecido até que estivesse preparada uma solução macia. A água foi aquecida e o espessante e a uréia foram dissolvidos na água e a solução espessada de uréia foi, então, misturada completamente com a solução de L. O. que continha docusato de sódio. O resultado foi um gel consistente, transparente, âmbar colorido, com um pH de cerca de 6,0.

Um método adicional de fazer MQX-GEL é como se segue:

	1.000	g
L.O.	100	g
LID	300	g
Uréia	100	g
Espessante	10	g
Água destilada	490	ml

O LID e L.O. foram bem misturados e uma solução aquecida de água, o espessante e a uréia foram preparados e adicionados à solução LID. O resultado foi um gel consistente, transparente, âmbar colorido com um pH de cerca de 6,0.

Exemplo 2

Preparação de Gel de Trinitrato de Glicerila a 1,2%

	500	g
Trinitrato de Glicerina (na forma de princípio ativo a 10% em propilenoglicol ou 54,0 g de propileno glicol)	6,0	g
Organogel de Lecitina (L.O.)	90,0	g
Docusato de sódio	22,6	g
Uréia	25,1	g
Carbômero 934	3,5	g
Metilcelulose	4,4	g
Água destilada	294,4	g

1. O docusato de sódio é adicionado a L.O. e agitado para obter uma solução clara.

2. O trinitrato de glicerila (na forma de princípio ativo a 10% no propileno glicol) é adicionado à solução do passo 1.

3. A uréia é adicionada à água destilada, com aquecimento e agitação para obter uma solução uniforme.

4. Carbômero 934 e Metilcelulose são adicionados para espessar a uréia-água do passo 3.

5. O organogel de lecitina com o componente ativo a partir da etapa 2 é combinado com a uréia aquosa espessada do passo 4 para formar uma mistura uniforme.

6. O pH é ajustado a 6,5 com NaOH aquoso diluído para formar um gel espesso superior.

Exemplo 3

Preparação de Gel de Trinitrato de Glicerila a 0,5%

	500	g
Trinitrato de Glicerina (na forma de princípio ativo a 10% em propilenoglicol ou 22,5 g de propileno glicol)	2,5	g
Organogel de Lecitina (L.O.)	125,0	g
Docusato de sódio	22,6	g
Uréia	25,1	g
Carbômero 934	3,5	g
Metilcelulose	4,4	g
Água destilada	294,4	g

Foi usado neste Exemplo o mesmo método de preparação que no Exemplo 2.

O MQX-GEL pode também ser preparado com outras relações dos três constituintes do organogel de lecitina. No exemplo seguinte, a relação de organogel de lecitina (L.O. #2) é uma mistura 1:0,9:0,1 (m/m /m) de lecitina, miristato de isopropila e propileno glicol, com óleo LID (a 1:1 [m/m] mistura de L.O.#2 e docusato de sódio), dissolvendo surfactante adicional e/ou pó de docusato sódio nesta mistura e, depois, adicionando uréia aquosa espessada.

Nesta modalidade da formulação de MQX-GEL, as concentrações finais são: L.O.#2=25%; docusato de sódio=10%; uréia=10%; espessante=1%; e água=54%. Estas relações também podem ser facilmente variadas, de tal modo que as quantidades finais de cada componente são como se segue: L.O.#2=15-50%; docusato de sódio e/ou outro surfactante=3-15%; uréia=1-15%; espessante=0,5-5%; e água=40-65%. Os ingredientes ativos solubilizados podem, então, ser adicionados a MQX-GEL. Os excipientes que podem ser úteis na solubilização do ingrediente ativo incluem L.O.#2, propileno glicol, miristato de isopropila, óleo de hortelã, glicerina e/ou polietilenoglicol. Uma mistura homogênea é, então, feita misturando cuidadosamente os vários componentes.

Exemplo 4

Preparação de Outro Gel de Trinitrato de Glicerila a 1,2%

	500	g
Trinitrato de Glicerina (na forma de princípio ativo a 10% em propilenoglicol ou 54,0 g de propileno glicol)	6,0	g
L.O.#2	115,0	g
Docusato de sódio	45,0	g
Uréia	45,0	g
Carbômero 934	3,5	g
Metilcelulose	4,4	g
Água destilada	227,1	g

Foi usado neste Exemplo o mesmo método de preparação que no Exemplo 2.

Exemplo 5

Preparação de gel de Trinitrato de Glicerila a 0,5%

	500 g
Trinitrato de Glicerina (na forma de princípio ativo a 10% em propilenoglicol ou 22,5 g de propileno glicol)	2,5 g
L.O.#2	150,0 g
Docusato de sódio	45,0 g
Uréia	45,0 g
Carbômero 934	3,5 g
Metilcelulose	4,4 g
Água destilada	227,1 g

Foi usado neste Exemplo o mesmo método de preparação que no anterior.

Exemplo 6

Preparação de Gel de Ciclopirox a 8,0%

	500 g
Ciclopirox	40,0 g
L.O.#2	128,9 g
Docusato de sódio	45,0 g
Uréia	45,0 g
Carbômero 934	2,6 g
Metilcelulose	1,5 g
Água destilada	237,0 g

1. É adicionado docusato de sódio a L.O.#2 e agitado para obter uma solução clara.

2. O Ciclopirox é adicionado à solução do passo 1.

3. A uréia é adicionada à água destilada, com aquecimento e agitação, para obter uma solução uniforme.

4. São adicionados Carbômero 934 e Metilcelulose, para espessar a uréia - água do passo 3.

5. O organogel de lecitina com o princípio ativo do passo 2 é combinado com a uréia aquosa espessada do passo 4 para formar uma mistura uniforme.

6. O pH é ajustado a 6,5 com NaOH aquoso diluído, para formar um gel espesso superior.

Exemplo 7

Preparação de Gel de Ácido Láctico a 15,0%

	500 g
Ácido Láctico	75,0 g
L.O.#2	118,9 g
Docusato de sódio	30,0 g
Uréia	45,0 g
Carbômero 934	2,6 g
Metilcelulose	1,5 g
Água destilada	232,0 g

É usado neste Exemplo o mesmo método de preparação que no Exemplo 6.

Exemplo 8

Preparação de Gel de Ciclopirox a 8%, Trinitrato de Glicerila a 1%

	500 g
Trinitrato de Glicerina (na forma de princípio ativo a 10% em propilenoglicol ou 45,0 g de propileno glicol)	5,0 g
Ciclopirox	40,0 g
L.O.#2	115,0 g
Docusato de sódio	35,0 g
Uréia	35,0 g
Carbômero 934	2,8 g
Metilcelulose	1,7 g
Água destilada	220,5 g

1. É adicionado docusato de sódio a L.O.#2 e agitado, para obter uma solução clara.

2. São adicionados Ciclopirox e Trinitrato de Glicerila, na forma de solução a 10% em propileno glicol, à solução do passo 1.

3. É adicionada uréia à água destilada, com aquecimento e agitação, para obter uma solução uniforme.

4. São adicionados Carbômero 934 e Metilcelulose, para espessar a uréia-água do passo 3.

5. O organogel de lecitina com o princípios ativos do passo 2 é combinado com a uréia aquosa espessada do passo 4, para formar uma mistura uniforme.

6. O pH é ajustado a 6,5 com NaOH aquoso diluído, para formar um gel espesso superior.

Exemplo 9

Preparação de Gel de Ibuprofen a 10%, Trinitrato de Glicerila a 0,5%

	500	g
Trinitrato de Glicerina (na forma de princípio ativo a 10% em propilenoglicol ou 22,5 g de propileno glicol)	2,5	g
Ibuprofen	50,0	g
L.O.#2	135,0	g
Docusato de sódio	15,0	g
Uréia	35,0	g
Carbômero 934	2,8	g
Metilcelulose	1,7	G
Água destilada	220,5	g

1. São adicionados docusato de sódio e ibuprofen a L.O.#2 e agitados para obter uma solução clara.

2. É adicionado Trinitrato de Glicerila, na forma de solução a 10% em propileno glicol, à solução do passo 1.

3. É adicionada uréia à água destilada, com aquecimento e agitação, para obter uma solução uniforme.

4. São adicionados Carbômero 934 e Metilcelulose, para espessar a uréia-água do passo 3.

5. O organogel de lecitina com o princípios ativos do passo 2 é combinado com a uréia aquosa espessada do passo 4, para formar uma mistura uniforme.

6. O pH é ajustado a 6,5 com NaOH aquoso diluído, para formar um gel espesso superior.

Exemplo 10

Preparação de Gel de 2-Deoxi-D-glicose a 5,0%

	500 g
2-Deoxi-D-Glicose	25,0 g
L.O.#2	128,9 g
Docusato de sódio	45,0 g
Uréia	45,0 g
Carbômero 934	2,6 g
Metilcelulose	1,5 g
Água destilada	252,0 g

1. É adicionado docusato de sódio a L.O.#2 e agitado, para obter uma solução clara.

2. É adicionado 2-Deoxi-D-Glicose à solução do passo 1.

3. É adicionada uréia à água destilada, com aquecimento e agitação, para obter uma solução uniforme.

4. São adicionados Carbômero 934 e Metilcelulose, para espessar a uréia-água do passo 3.

5. O organogel de lecitina com o princípio ativo do passo 2 é combinado com a uréia aquosa espessada do passo 4, para formar uma mistura uniforme.

6. O pH é ajustado a 6,5 com NaOH aquoso diluído, para formar um gel espesso superior.

São apresentadas abaixo formulações adicionais para tratar a onicomicose que podem ser preparadas segundo as linhas do Exemplo 6.

Exemplo 11

Formulação de Gel de Miconazol a 2%

Prepara-se uma formulação segundo as linhas do Exemplo 6

contendo 2% de nitrato de miconazol, 48,5% de água destilada, 10% de uréia, 0,45% de carbopol, 8,8% de miristato de isopropila, 9,8% de lecitina, 19,1% de docusato de sódio, 0,4% de polissorbato 80, 1,0% de propileno glicol, 0,8% de trolamina e 0,12% de NaOH 1,0 N a.

Exemplo 12

Formulação de Gel de Naftifina a 2%

Prepara-se uma formulação segundo as linhas do Exemplo 6 contendo 2% de cloreto de naftifme, 48,5% de água destilada, 10% de uréia, 0,45%de carbopol, 8,8% de miristato de isopropila, 9,8% de lecitina, 19,1% de docusato de sódio, 0,4% de polissorbato 80, 1,0% de propileno glicol, 0,8% de trolamina e 0,12% de NaOH 1,0N.

Exemplo 13

Formulação de Gel de Terbinafina a 5%

Prepara-se uma formulação ao longo das linhas do Exemplo 6 contendo 5% de cloreto de terbinafina, 45,5% de água destilada, 9,75% de uréia, 0,7% de carbopol, 8,8% de miristato de isopropila, 9,8% de lecitina, 19,1% de docusato de sódio, 0,4% de polissorbato 80, 1,0% de propileno glicol, 0,8% de trolamina e 0,12% de NaOH 1,0N.

Exemplo 14

Formulação de Gel de Ciclopirox a 2%

Prepara-se uma formulação ao longo das linhas do Exemplo 6 contendo 2% de ciclopirox olamina, 48.5% de água destilada, 10% de uréia, 0,45% de carbopol, 8,8% de miristato de isopropila, 9,8% de lecitina, 19,1% de docusato de sódio, 0,4% de polissorbato 80, 1,0% de propileno glicol, 0,8% de trolamina e 0,12% de NaOH 1,0N.

Exemplo 15

Formulação de Gel de Ciclopirox de 4%

Prepara-se uma formulação ao longo das linhas do Exemplo 6 contendo 4% ciclopirox olamina, 46,5% de água destilada, 10% de uréia, 0.45% de carbopol, 8,8% de miristato de isopropila, 9,8% de leciti-

na, 19,1% de docusato de sódio, 0,4% de polissorbato 80, 1,0 % de propileno glicol, 0,8% de trolamina e 0,12% de NaOH 1,0N.

Exemplo 16

Formulação de 0,001% de Dipropionato de Betametasona e 2,5% de Metotrexato Para Tratar Psoríase de Unha

Pode ser preparada uma formulação ao longo das linhas do Exemplo 11 substituindo os 2% de miconazol por 0,001% de dipropionato de betametasona e 2,5% de metotrexato.

Exemplo 17

Formulação de 0,001% de Dipropionato de Betametasona, 2,5% de Metotrexato e 2% de Miconazol Para Tratar Psoríase de Unha

Pode ser preparada uma formulação ao longo das linhas do Exemplo 11 substituindo os 2% de miconazol por 0,001% de dipropionato de betametasona, 2,5% de metotrexato e 2% de miconazol.

A descrição precedente ilustra e descreve a presente revelação. Adicionalmente, a revelação mostra e descreve apenas as modalidades preferidas da revelação, mas, como mencionado acima, ficará entendido que é capaz de mudanças ou modificações dentro do escopo do conceito conforme aqui expresso, comensuráveis com os ensinamentos anteriores e/ou a capacidade ou conhecimento da técnica pertinente. Pretende-se ainda que as modalidades descritas acima expliquem os melhores modos conhecidos de praticar a invenção e capacitem outros qualificados na técnica a utilizar a revelação nessas ou noutras modalidades e com as várias modificações exigidas pelas aplicações ou usos particulares aqui revelados. Consequentemente, não se pretende que a descrição limite a invenção à forma aqui revelada. Também se pretende que as reivindicações anexas sejam interpretadas de modo a incluir modalidades alternativas.

Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes citados neste Relatório Descritivo ficam aqui incorporados por referência e para qualquer e todos os propósitos, como se cada publicação individual,

patente ou pedido de patente fosse especifica e individualmente indicada como sendo incorporada por referência. No caso de inconsistências, prevalecerá a presente revelação.

REIVINDICAÇÕES

1 – Composição, adequada para a liberação de pelo menos um agente cosmético ou agente farmacêutico ou ambos através da pele ou unhas de um mamífero, **caracterizada** por que compreende dois solventes orgânicos biocompatíveis, 6 a 30% em peso de lecitina, 0,5 a 19% em peso de pelo menos um ou mais surfactantes, em que o referido surfactante compreende um docusato, 40 a 65% em peso de água, 1 a 15% em peso de uréia e 0,05 a 5% em peso de espessante; em que os solventes orgânicos compreendem 2 a 30% de miristato isopropílico e 0,5 a 20% de propileno glicol.

2 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que pelo menos um surfactante é selecionado do grupo que consiste em docusato de sódio, benzoato docusato de sódio e docusato de cálcio.

3 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que o espessante é selecionado do grupo de polietileno glicol, metil celulose e carbômero.

4 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que compreende ainda pelo menos um de um agente cosmético ou agente farmacêutico ou ambos.

5 – Composição, de acordo com a Reivindicação 4, **caracterizada** por que a quantidade do agente cosmético ou agente farmacêutico ou ambos é de 0,001 a 30% em peso.

6 – Composição, de acordo com a Reivindicação 4, **caracterizada** por que tem um pH de cerca de 5,5 a aproximadamente 7,5.

7 – Composição, de acordo com a Reivindicação 6, **caracterizada** por que o pH é aproximadamente de 6 a cerca de 7.

8 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que ainda compreende pelo menos 0,2-1,8% de um agente de vasodilatação.

9 – Composição, de acordo com a Reivindicação 8, **caracterizada** por que o agente de vasodilatação é trinitrato de glicerila.

10 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que compreende ainda 1 a 12% de um agente antimicrobiano.

11 – Composição, de acordo com a Reivindicação 10, **caracterizada** por que o agente antimicrobiano é selecionado do grupo que consiste em ciclopirox, miconazol, itraconazol, metronidazol, uma alilamina e misturas dos mesmos e respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis.

12 – Composição, de acordo com a Reivindicação 10, **caracterizada** por que o agente antimicrobiano é selecionado do grupo que consiste em ciclopirox, miconazol, terbinafina e naftifina e misturas dos mesmos e respectivos sais.

13 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que compreende ainda 0,001-10.0% de um inibidor de crescimento ou proliferação de células.

14 – Composição, de acordo com a Reivindicação 13, **caracterizada** por que o referido inibidor é 2-deoxi-D-glicose.

15 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que compreende ainda 0,001-5,0% de um inibidor de transporte de poliamina ou 0,005-5,0% de um inibidor de síntese de poliamina.

16 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que compreende ainda 0,001-5,0% de um indutor de antizima.

17 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por

que compreende ainda 0,5-10% de um agente de descalcificação da pele.

18 – Composição, de acordo com a Reivindicação 17, **caracterizada** por que o agente de descalcificação da pele é o ácido láctico.

19 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que compreende ainda uma quantidade efetiva de um ou mais agentes de tratamento da psoríase.

20 – Composição, de acordo com a Reivindicação 19, **caracterizada** por que o agente de tratamento da psoríase compreende o dipropionato ou metotrexato de betametasona ou ambos.

21 – Composição, de acordo com a Reivindicação 19, **caracterizada** por que compreende ainda metronidazol.

22 – Composição, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que compreende ainda pelo menos dois ingredientes ativos.

23 - Composição, de acordo com a Reivindicação 4, para a liberação de agente ativo para e através do tecido da epiderme de pessoa ou animal, **caracterizada** por que a composição é aplicada topicamente à pele da pessoa ou animal.

24 - Composição, de acordo com a Reivindicação 11, para tratamento de paciente que sofre de onicomicose, **caracterizada** por que a composição é aplicada topicamente à(s) unha(s) do paciente infectada com fungo.

25 - Composição, de acordo com a Reivindicação 12, para tratamento de paciente que sofre de onicomicose, **caracterizada** por que a composição é aplicada topicamente à(s) unha(s) do paciente infectada com fungo.

26 - Método de produção de composição, adequada para a liberação cutânea de pelo menos um agente cosmético ou um agente farmacêutico ou ambos, **caracterizado** por que a referida composição compreende pelo menos um agente cosmético ou um agente farmacêutico ou ambos, dois solventes orgânicos biocompatíveis 6 a 30% em peso de lecitina, 0,5 a 19% em peso de pelo menos um ou mais surfactante, em que o referido surfactante compreende um docusato, 40 a 65% em peso de água, 1 a 15% em peso de uréia e 0,5 a 5% em peso de um espessante; em que os solventes orgânicos compreendem 2 a 30% de miristato de isopropilo e 0,5 a 20% de propileno glicol; e cujo método compreende:

a. dissolver 6 a 30% em peso de lecitina, pelo menos em dois solventes orgânicos biocompatíveis que compreendem miristato de isopropilo e propileno glicol;

b. adicionar 0,5 a 19% em peso de um ou mais surfactantes à composição do passo (a); em que o referido um ou mais surfactantes compreendem um docusato;

c. um composto farmaceuticamente ativo na mistura do lipídio polar-solvente, surfactante do passo (b);

d. adicionar 1 a 15% em peso de uréia e 0,5 a 5% em peso de espessante(s) à água; e

e. combinar a composição a partir de c e d e ajustar opcionalmente o pH a aproximadamente 5,5 até cerca de 7,5.

27 - Método de Produção de Composição, adequada para a liberação cutânea de pelo menos um agente cosmético ou um agente farmacêutico ou ambos, **caracterizado** por que a referida composição compreende pelo menos um agente cosmético ou um agente farmacêutico ou ambos, dois solventes orgânicos biocompatíveis 6 a

30% em peso de lecitina, 0,5 a 19% em peso de pelo menos um ou mais surfactante, em que o referido surfactante compreende um docusato, 40 a 65% em peso de água, 1 a 15% em peso de uréia e 0,5 a 5% em peso de um espessante; em que os solventes orgânicos compreendem 2 a 30% de miristato de isopropilo e 0,5 a 20% de propileno glicol; e cujo método compreende:

a. dissolver 16 a 30% em peso de lecitina, pelo menos em dois solventes orgânicos biocompatíveis que compreendem miristato de isopropilo e propileno glicol;

b. adicionar 0,5 a 19% em peso de um ou mais surfactantes à composição do passo (a); em que o referido um ou mais surfactantes compreendem um docusato;

c. adicionar 1 a 15% em peso de uréia e 0,5 a 5% em peso de espessante(s) à água;

d. dissolver um composto farmaceuticamente ativo na uréia aquosa espessada; e

e. combinar a composição a partir de (b) e (d) e ajustar opcionalmente o pH a aproximadamente 5,5 até cerca de 7,5.

28 - Composição, de acordo com a Reivindicação 19, para tratamento de paciente que sofre de psoríase de unha, **caracterizada** por que a composição é aplicada topicamente à(s) unha(s) do paciente.

29 - Composição, de acordo com a Reivindicação 21, para tratamento de paciente que sofre de psoríase de unha, **caracterizada** por que a composição é aplicada topicamente à(s) unha(s) do paciente.

30 - Composição, de acordo com a Reivindicação 1, para tratamento de infecções de paciente, **caracterizada** por que a composição é aplicada

topicamente ao paciente e por que a composição compreende ainda uma quantidade efetiva de um agente antibacteriano.