



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

(21) **PI0616061-1 A2**

(22) Data de Depósito: 14/09/2006

(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/12 2006.01

A61K 9/06 2006.01

A61K 9/70 2006.01

A61K 47/32 2006.01

A61K 47/24 2006.01

A61K 47/10 2006.01

(54) Título: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CAPAZ DE FORMAR UMA PELÍCULA QUANDO MINISTRADA NA FORMA TÓPICA; DISPENSADOR EM AEROSSOL; E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO ATRAVÉS DE UM FÁRMACO ADEQUADO PARA TRATAR DA DITA CONDIÇÃO**

(57) Resumo: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CAPAZ DE FORMAR UMA PELÍCULA QUANDO MINISTRADA NA FORMA TÓPICA; DISPENSADOR EM AEROSSOL; E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO ATRAVÉS DE UM FÁRMACO ADEQUADO PARA TRATAR DA DITA CONDIÇÃO. Tratam-se de soluções saturadas, monofásicas de fármaco em uma mistura de solvente e propelente, juntamente com um agente formador de filme, que exibem fluxos de difusão transdérmica maiores do que previstas pela lei de Fick quando aplicadas na forma tópica.

(30) Prioridade Unionista: 14/09/2005 GB 0518769.5

(73) Titular(es): MEDPHARM LIMITED

(72) Inventor(es): MARC BARRY BROWN, STUART ALLEN JONES

(74) Procurador(es): TAVARES PROPRIEDADE INTELECTUAL LTDA

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006003408 de 14/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/031753 de 22/03/2007

Relatório Descritivo da Patente de Invenção
para **“FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CAPAZ DE
FORMAR UMA PELÍCULA QUANDO MINISTRADA NA
FORMA TÓPICA; DISPENSADOR EM AEROSSOL; E
5 MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO
ATRAVÉS DE UM FÁRMACO ADEQUADO PARA
TRATAR DA DITA CONDIÇÃO”**.

A presente invenção refere-se às formulações
para o transporte de fármacos topicamente e aos métodos para seu
10 uso e fabricação.

A administração de compostos terapêuticos
tanto localmente na pele, quanto na circulação sistêmica após a
passagem através da pele oferece inúmeras vantagens potenciais
sobre a administração oral ou parenteral. Essas incluem evitar o
15 metabolismo de primeira passagem hepático, a melhor
aquiescência do paciente e a facilidade de acesso à membrana de
absorção, ou seja, a pele. Além disso, no caso da aplicação local
(transporte para as camadas superficiais da pele) pela
administração da fármaco diretamente no local da patologia,
20 qualquer efeito adverso associado com a toxicidade sistêmica
pode ser minimizado. Contudo, o transporte efetivo das fármacos
na pele e através dela não é trivial.

As moléculas podem passar para dentro e/ou
através da pele difusão passiva. A difusão passiva pode ser
25 descrita termodinamicamente pela primeira lei de Fick:

$$J = \frac{KD(c_{app} - c_{rec})}{h} \quad [1]$$

em que (J) descreve o fluxo de equilíbrio por unidade de área, (K) é o particionamento da fármaco entre a pele e a formulação, e (D) é o coeficiente de difusão através da extensão da via de difusão (h). Já que, usualmente, a concentração do permeante na dose aplicada (c_{app}) é muito mais alta do que a concentração na fase do receptor (c_{rec}), essa equação pode ser simplificada para:

$$J = k_p c_{app} \quad [2]$$

em que k_p é o coeficiente de permeabilidade é igual a KD/h (Hadgraft, 2004). De acordo com a lei de Fick, os fatores mais importantes que influenciam o fluxo através da pele são o gradiente de concentração da fármaco dentro da pele, o coeficiente de permeante na partição e o coeficiente de difusão (Thomas e Finnin, 2004, Hadcraft 2004). Além disso, o fluxo (J) de uma molécula através da membrana deveria aumentar linearmente com a concentração até que o c_{app} atingisse o limite de solubilidade, ou seja, no ponto de saturação (i.e. a atividade termodinâmica (TA) de 1. Presumindo que não há interação entre a fármaco e o veículo de transporte, significa então que, independentemente 1) da natureza do veículo na formulação

saturada da fármaco, e 2) da quantidade de formulação saturada da fármaco aplicada sobre a membrana em $TA=1$, o fluxo/liberação da fármaco permanecerão os mesmos. Assim, quando uma formulação saturada de uma fármaco for aplicada na

5 pele, a fármaco estará na sua atividade termodinâmica mais alta, de acordo com a lei de Fick. Em algumas ocasiões, a TA pode ser maior do que 1, quando se formarem sistemas supersaturados. Contudo, esses sistemas são inerentemente instáveis e como tais, não são adequados para o uso *in vivo*.

10 A pele humana compreende 3 camadas de tecidos: 1) a epiderme estratificada, avascular e celular; 2) a derme subjacente, de tecido conjuntivo; 3) a gordura subcutânea abaixo da derme. A função fisiológica do Estrato córneo, a camada mais externa e não viável da pele, age como uma barreira

15 protetora para o corpo. Os lipídeos intercelulares do Estrato córneo compreendem ceramidas, colesteróis, ésteres de colesterol e ácidos graxos, cuja singular organização e composição química criam um alto grau de impermeabilidade à água. São essas lamelas lipídicas que contribuem grandemente para a permeabilidade da

20 barreira epidérmica, tanto para a água quanto para outros permeantes (Ting et. Al., 2004).

A fim de que quantidades terapêuticas de fármacos penetrem na pele, as propriedades de barreira do Estrato córneo precisam ser vencidas. O Estrato córneo mostra

25 permeabilidade seletiva e permite a passagem apenas de

compostos relativamente lipofílicos e com peso molecular abaixo de 400 Daltons. Contudo, quando uma fármaco é muito lipofílica, ela pode atravessar o Estrato córneo, mas a difusão baixa rapidamente quando ela entra nas regiões mais baixas e aquosas da epiderme, nas quais ela é escassamente solúvel. Assim, enquanto a difusão de um permeante muito hidrofóbico se processa nas camadas mais profundas da pele, a difusão desacelera e o gradiente de concentração (do Estrato córneo para o tecido viável abaixo) cai. Desse modo a etapa de determinação da taxa para a difusão de espécimes se torna então um espaço livre na barreira e não uma penetração na barreira

Além da sua inabilidade em penetrar nas camadas mais profundas da epiderme, as moléculas escassamente solúveis em água são também notoriamente difíceis de formular, já que elas freqüentemente mostram baixa solubilidade em numerosos veículos tópicos. Uma concentração suficiente de um agente terapêutico aplicado topicamente tem que ser carregado no veículo para assegurar que haja um gradiente de concentração adequado entre a formulação e a pele, a fim de obter uma liberação adequada do fármaco na pele. Formulações tópicas, como os ungüentos, que podem solubilizar altas concentrações de ativos hidrofóbicos, são “pesados” e “gordurosos”, tornando-se cosmeticamente inaceitáveis. Entretanto, a baixa solubilidade dos compostos hidrofóbicos em veículos tópicos mais aceitáveis cosmeticamente como cremes e géis freqüentemente impedem o seu uso.

Os métodos de vencer as propriedades de barreira do Estrato córneo podem ser divididos em químicos, tais como o uso de oclusão, ativadores de penetração e sistemas supersaturados; e físicos, tais como a iontoforese, eletroporação da pele, ultrassom e métodos de injeção de pós. Para moléculas orgânicas pequenas, os métodos de melhoramento químico têm muitas vantagens, em termos de seu baixo custo, ausência de irritação e simplicidade, em comparação com os métodos físicos

Independentemente de seu modo de ação, os ativadores de penetração usualmente alteram as propriedades de barreira da pele. Se a alteração estrutural for reversível, ou não, as concentrações dos ativadores de penetração necessários para obter uma resposta eficaz freqüentemente provocam irritação da pele, efeitos colaterais indesejáveis e/ou instabilidade da fármaco. Assim, embora muitos ativadores de penetração sejam indubitavelmente eficazes, eles com freqüência são muito difíceis de formular e seu uso é impraticável.

O *Estrato córneo* tem aproximadamente apenas 10µm de espessura quando seco, mas ele incha significativamente na presença de água. A hidratação do Estrato córneo amacia a pele pelo afrouxamento do selamento lipídico que o torna mais fácil de ser atravessado pelo agente de penetração lipídico. A oclusão é um meio popular e simples de hidratar a pele e é comumente obtido tanto pela aplicação de uma bandagem ou um veículo muito hidrofóbico para evitar a perda de água trans-

epidérmica. Contudo, conforme discutido anteriormente, os veículos hidrofóbicos são cosmeticamente inaceitáveis e devido às questões de solubilidade a maioria das bandagens transportam apenas cerca de 10% da dose total, e os subseqüentes 90% da 5 fármaco que permanece na bandagem são descartados.

De acordo com a 1ª lei de Fick, o fluxo de uma fármaco (presumindo que não há nenhuma interação com o veículo) é diretamente proporcional à sua atividade termodinâmica na formulação, a qual está relacionada com o grau 10 de saturação. Se um veículo tópico estiver supersaturado com uma fármaco, ou seja, a máxima concentração da fármaco que pode ser dissolvida em um veículo é aumentada por meio de excipientes complementares e/ou variações no pH, temperatura ou da formulação do veículo, o fluxo é aumentado como resultado 15 direto do aumento da atividade termodinâmica (Moser et. al.,2001a). Contudo, embora os sistemas supersaturados sejam termodinamicamente mais ativos, eles são tipicamente termodinamicamente instáveis e a cristalização da fármaco freqüentemente ocorre com o tempo, o que não é aceitável em um 20 produto farmacêutico.

Um meio de vencer o problema da instabilidade termodinâmica dos sistemas supersaturados é criar a supersaturação a partir de soluções subsaturadas imediatamente antes ou durante a aplicação tópica. Isso pode ser obtido pela 25 absorção de água da pele, evaporação de um solvente volátil ou

usando um sistema de mistura de co-solventes, em que as alterações do veículo são criadas antes da administração da fórmula (Moser et al., 2001b).

A criação de sistemas supersaturados pelo uso de solventes voláteis é um meio muito eficaz de aumentar a atividade termodinâmica. Contudo, o solvente volátil deve, idealmente, não ser tóxico, não combustível, ter excelentes propriedades de solubilidade para uma grande variedade de fármacos e ser inerte. Além disso, o sistema supersaturado final deve conter um agente anti-nucleante para diminuir o processo de cristalização para manter ótima atividade termodinâmica. Demonstrou-se que o acréscimo de polímeros/plastificantes pode ser usado para desacelerar o processo de recristalização. Os seguintes polímeros foram anteriormente usados para efetivamente evitar a recristalização de muitas fármacos em soluções supersaturadas: Eudragite R/S 100L, HPMC ftalato, etil-celulose, ciclodextrina, hidroxipropil-celulose, poli(vinil-pirrolidona) (PVP), poli(vinil-álcool) (PVA) e carboximetil celulose. As fórmulas supersaturadas são, de modo geral, melhor estabilizadas por polímeros que tenham os mesmos parâmetros de solubilidade das fármacos em si, já que aqueles que têm valores maiores podem ter um efeito desestabilizador. Contudo, a combinação dos parâmetros de solubilidade não é uma método confiável para prever uma ótima formulação supersaturada (Moser et al., 2001c).

No presente, a maioria dos sprays tópicos voláteis empregam um hidrocarboneto de cadeia curta, tal como o butano, propano, n-butano, ou uma mistura dos mesmos como veículo de transporte. Esses solventes foram aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA) para uso tópico e são, de modo geral, aceitos como seguros (GRAS listados pela FDA). Contudo, embora os hidrocarbonos propelentes de aerossol sejam relativamente baratos, não tóxicos e ambientalmente aceitáveis (já que não danificam a camada de ozônio e não são gases que causam o efeito estufa), seu uso é limitado por serem inflamáveis. O Butano, em especial, é explosivo e só se pode lidar com ele em salas à prova de explosão e que estejam equipadas com os dispositivos de segurança adequados e equipamentos à prova de explosão.

Os solventes hidrofluoroalcano (HFA) foram aprovados para uso humano em inalantes pressurizados de dose controlada (pMDIs) desde os anos 1990 (Vervaet and Byron, 1999). Esses solvente são altamente voláteis, como os hidrocarbonos, mas não são combustíveis. Os HFAs foram desenvolvidos especificamente para substituir os solventes clorofluorocarbonos CFC , que descobriu-se que tinham efeitos danosos na camada de ozônio. Entretanto, o ponto de ebulição, o valor Kauri-butanol, a constante dielétrica, o momento dipolar, a polarizabilidade e os parâmetros de solubilidade dos propelentes HFA e CFC diferem significativamente (cf tabela 1).

TABELA 1:

Propriedades físicas de propelentes de CFC e HFA. PE: ponto de
ebulição em °C; KB: valor de Kauri-Butanol; δ : parâmetro de
solubilidade em cal/ml; μ : movimento do dipolo ; ϵ : constante
dielétrica; α : polarizabilidade (adaptado de Vervaet e Byron, 1999)

	PE	KB	δ	μ	ϵ	α
CFC 11	23,8	60	7,6	0,46	2,3	9,5
CFC 12	-29,8	18	6,1	0,51	2,1	7,9
CFC 114	3,6	12	6,4	0,50	2,3	8,5
HFA 134a	-25,8	8	6,6	2,06	9,5	5,4
HFA 227ea	-17,3	10	6,6	0,93	4,1	5,8

Estas diferenças são causadas em parte pela eletronegatividade aumentada do HFAs (o flúor é mais eletronegativo que o cloro). O forte potencial em puxar elétrons dos átomos de flúor minimiza a atração intermolecular nestes propelentes, o que leva a um ponto de ebulição mais baixo, em comparação com os propelentes de CFC estruturalmente equivalentes. Além disso, os átomos de hidrogênio assimetricamente posicionados dentro da estrutura de HFAs cria um dipolo distinto nas ligações hidrogênio-carbono em ambos os propelentes. A polaridade aumentada dos propelentes de HFA se

reflete no momento maior do dipolo e na constante dielétrica, comparado ao CFCs.

Assim, embora os propelentes de HFA sejam ideais em termos de segurança e volatilidade para serem usados como spray tópicos, sua mistura única de propriedades hidrofóbicas e eletronegativas significa que, diferentemente dos hidrocarbonetos ou o CFCs, eles são incapazes de solubilizar uma gama extensa de agentes terapêuticos hidrófilos e hidrofóbicos. A falta de solubilidade deles para a maioria de combinações terapêuticas impede que sejam usados sozinhos como um veículo volátil para spray tópicos.

Para melhorar o perfil de solubilidade de propelentes de HFA, podem ser usados co-solventes. Porém, novamente o sistema de co-solvente tem que exibir tolerabilidade tópica excelente, deveria ser volátil, aceitável como um excipiente farmacêutico e deveria ser capaz a solubilizar uma gama extensa de agentes terapêuticos. Em trabalhos anteriores, na investigação de solução MDIs, o etanol foi usado como um co-solvente (Brambilla, 1999). O etanol solubiliza uma gama extensa de agentes terapêuticos e é aceitável para uso em formulações terapêuticas.

Na Patente USA-A-6123924, o PVP é descrito como um agente de suspensão para ajudar na suspensão de agentes terapêuticos para a liberação de fármacos inaláveis.

A Patente WO 95/15151, descreve formulações farmacêuticas para transporte de aerossol e compreende o agente

terapêutico em combinação com um colóide protetor que pode compreender PVA e um HFA.

A Patente USA-A-5776432 descreve o uso de HFA e etanol para solubilizar um esteróide.

5 A Patente EUA 2003/0224053 descreve composições que podem formar um filme em contato com pele e que compreendem um polímero, um ingrediente ativo e um solvente para proporcionar uma bandagem que pode ser descascada e isso liberará uma quantia útil de fármaco ou
10 cosmético. Não há nenhuma exigência que a composição é monofásica ou que o ingrediente ativo é saturado.

A Patente USA 2003/0152611 descreve composições farmacêuticas para administração transdérmica que compreende uma matriz de polímero celulósico, um NSAID, um
15 promotor de absorção, água e uma matriz formadora de solvente. Não são exigidas soluções monofásicas saturadas.

A Patente USA-A-6432415 descreve géis bioadesivos e aerossóis que compreendem um alquil celulose farmaceuticamente aceitável e insolúvel em água, um sistema
20 solvente que compreende um solvente volátil e água, um agente de solubilização e um fármaco. É possível incorporar um propelente. Não há nenhuma sugestão que as preparações sejam monofásicas ou saturadas.

A Patente USA-A-6325990 proporciona
25 vitaminas lipofílicas etc. na ausência de água e na presença de

polisiloxano adesivo, um promotor de absorção e um solvente volátil, liberado em spray de uma lata de aerossol. Não há nenhuma sugestão que as composições deveriam ser monofásicas ou saturadas.

5 A Patente WO 0/045795 proporciona composições de spray medicinais que compreendem um medicamento em um veículo volátil e um ou mais polímeros formadores de filme. Não há nenhuma sugestão que as composições deveriam ser monofásicas ou saturadas.

10 A Patente WO 0/38658 descreve composições emagrecedoras para administração dérmica que compreende uma matriz que forma um filme leve depois de secar. Não há nenhuma revelação que as composições deveriam ser monofásicas ou saturadas.

15 A Patente JP 08291050 descreve uma composição em aerossol que tem atividade espumante. A composição compreende um polímero acrílico, um plastificante, um teor mais baixo de álcool, água, um surfactante, um propelente e álcool polivalente. Não há nenhuma sugestão que as
20 composições deveriam ser monofásicas ou saturadas

 A Patente JP 01230514 proporciona uma cobertura de tipo aerossol que compreende um polímero que forma um filme, um solvente, um propelente e a fármaco. Não há nenhuma sugestão que as composições deveriam ser monofásicas
25 ou saturadas

A Patente WO 88/09185 descreve um curativo que compreende um polímero formador de filme que contém o ingrediente ativo, uma matriz de polímero líquido que forma o filme flexível para endurecer, e um solvente de controle da liberação do ingrediente ativo, junto com um solvente para a matriz, e um propelente. As composições não são monofásicas e a concentração não é um fator significativo.

A Patente AU 198664695 proporciona uma composição de pesticida que compreende um polímero formador de filme, um solvente e um material ativo. Uma solução clara é descrita como desejável para uso como um aerossol, mas saturação não é sugerida ou requerida.

A Patente GB 2188844 descreve uma composição anti-psoríase que compreende uma formulação líquida de polímeros formadores de filme junto com compostos anti-psoriáticos. Não há nenhuma revelação que as composições ou deveriam ser monofásicas saturadas.

Surpreendentemente, nós descobrimos agora, que soluções monofásicas, saturadas de fármaco em um solvente e uma mistura de propelente, junto com um agente formador de filme, exhibe fluxos de difusão passivos maiores do que os previstos pela lei de Fick.

Assim, em um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica capaz de formar um filme em administração tópica, a dita formulação

compreende uma preparação farmacêutica, um solvente, um agente formador de filme, e um propelente, em que a formulação é monofásica e o fármaco está presente em uma de quantia saturadora, sob condições de uso.

5 O termo ‘monofásico’ é usado para indicar que a formulação não contém fármacos não dissolvidos, e também que ocorre apenas a fase líquida, e não uma fase coloidal ou microcoloidal, por exemplo. Só existe uma fase, e essa fase é líquida.

10 O fármaco deveria estar presente em quantidade saturante na formulação. Nesse sentido, seria conveniente que uma formulação mantida em temperatura mais elevada exigisse quantidades mais elevadas de fármacos para fins de saturação, para a maioria dos solventes. A esse respeito, a exigência do
15 aspecto monofásico permanece relevante, mas a saturação pode ser determinada se a formulação, quando aplicada a uma membrana de teste como revelado nos Exemplos anexos, transcender a lei de Fick ou apenas proporcionar um fluxo igual ou abaixo do previsto pela lei de Fick.

20 Assim, por saturado incluímos também substancialmente saturado, onde pelo menos 80% da quantidade do fármaco necessário para atingir a saturação estiver presente. Essa quantidade é, de preferência, de pelo menos 90%, e mais preferencialmente, de 95%. Na temperatura de uso, é preferível
25 que a formulação esteja o mais próxima possível da saturação,

enquanto permanecer monofásica. Soluções supersaturadas também são incluídas, mas essas, em geral, são menos preferidas já que geralmente não são estáveis, e possuem curta vida útil antes de deixarem de ser monofásicas.

5 É preferível que a quantidade de fármaco presente esteja o mais próxima possível da saturação plena, mas muitas soluções monofásicas não são estáveis em concentrações elevadas. Nesses casos, a adição de agentes antinucleantes, conforme são descritos abaixo, pode ser vantajosa, como uma leve
10 redução da saturação, até 80%, que é considerada uma quantidade saturante para os propósitos da presente invenção.

A vantagem da presente invenção reside nos níveis combinados de saturação elevada e o uso de propelente. O propelente é tipicamente um líquido de alta volatilidade com
15 baixo ponto de ebulição, como um CFC ou HFA, e particularmente HFA (hidrofluoroalcano), de modo que ele pode impelir a formulação para fora do dispensador. A evaporação é quase instantânea e a ebulição durante a transferência do dispensador para o local de administração promove a evaporação
20 de uma quantidade substancial do solvente, que são definidos abaixo, mas tipicamente é etanol ou isopropil álcool. Portanto, o solvente é, de preferência, um solvente volátil e é, preferencialmente, mais volátil do que a água e será quase sempre orgânico, e a mais explosiva descompressão do propelente causa a ruptura e a perda do solvente por evaporação.
25 Essa perda pode ser superior a 50% e até mesmo mais alta.

A perda do solvente conduz a solução residual à super-saturação. É por essa razão que os níveis de super-saturação de pelos menos 80% são necessários, enquanto níveis mais baixos do que esse tendem a resultar em soluções saturadas em lugar de soluções super-saturadas, e pouca vantagem é observada. A 80% ou menos, os níveis de super-saturação de até 2,5 vezes a saturação podem ser atingidos, com a capacidade concomitante de conduzir a permeação através do *Estrato córneo*. Níveis mais baixos de saturação requerem maior perda de solvente antes de atingir a super-saturação.

O produto farmacêutico pode ser qualquer substância cuja penetração pela pele e/ou através da pele seja desejada, e as ditas substâncias serão geralmente aqui citadas como 'fármacos'. Os fármacos adequados para uso de acordo com a presente invenção incluem, sem restrição, aqueles apresentados no Quadro a seguir, seja individualmente ou em combinação:

Tipo de Fármaco	
Anti-pruríticos locais	Crotamitona cloridrato de doxepina Mesulfeno Polidocanol
Anestésicos locais	Ametocaína (cloridrato em soluções ou cremes, base em géis ou ungüentos) Amilocaina (cloridrato) Benzocaína Bucricaína (cloridrato) Sulfato de butacaína

	Picrato de aminobenzoato de butila Cincocaína (base, cloridrato ou benzoato) cloridrato de dimetisoquina cloridrato de diclocaína Cloreto de etila Lidocaína Lignocaína Mirtecaína Oxetazaína (Oxetacaína) Prilocaína cloridrato de propanocaína Tetracaína
Anti-histamínicos	Antazolina cloridrato de clorciclizina Maleato de dimetindeno Difenidramina Histapirrodina cloridrato de isotipendil Mepiramina Maleato de mepiramina cloridrato de tolpropamina cloridrato de tripelenamina Cloridrato de triprolidina
Corticosteróides	Dipropionato de alclometasona Dipropionato de beclometasona Valerato de betametasona Propionato de clobetasol Butirato de clobetasona Desoximetasona Valerato de Difluocortolona Fludroxicortida/Flurandrenolona Acetonato de fluocinolona Hidrocortisona Acetato de Hidrocortisona

	Butirato de Hidrocortisona
Substâncias tópicas para psoríase	Calcipotriol Alcatrão de hulha Ditranol 5-Fluoracil Ciclosporina Ácido fumérico Lonapalena Metotrexato Metoxsaleno ácido salicílico Tacalcito Tacrolimus Pimecrolimus Tazaroteno
Substâncias tópicas para acne	Ácido azelaico Peróxido de benzoíla Ácido ditiosalicílico Motretinida Resorcinol
Anti-bacterianos tópicos para acne	Clindamicina Eritromicina
'Fármacos Dermatológicos'	Becaplermina (ulcerações na pele por diabetes) Bentoquatam (previne dermatite de contato alérgica causada por ervas venenosas) Ácido Gamolênico Ácido glicólico (pele com danos pela luz) Hidroquinona/Mequinol (agentes despigmentantes) Ichthammol Keluamida (dermatite seborréica)

	Succinato de lítio Monobenzona (vitiligo) Fosfato de polifloroglucinol (tratamento de ferimentos e desordens na pele prurídicas) Pidolato de sódio (umectante, aplicado como creme/loção para desordens em peles ressecadas) Enxofre (anti-fúngico/anti- séptico leve) Cal sulfurada (para acne, sarna, dermatite seborréica) Hidróxido de potássio sulfurado (Acne) Minoxidil (crescimento capilar)
Retinóides tópicos e substâncias relacionadas para acne	Adapaleno Isotretinoína Ácido poliprenóico Tretinoína
Outras substâncias tópicas para acne	Nicotinamida

Anti-bacterianos tópicos	Amfomicina Bacitracina/Bacitracina de zinco Sulfato de Becanamicina Cloramfenicol Clorquinaldol Clortetraciclina Sulfato de framiketina Ácido fusídico Halquinol Mupirocina Mupirocina Sulfato de neomicina Polimixinas (Sulfato de
--------------------------	--

	polimixina B) Sulfadiazina de prata (sulfadiazina) Sulfanilamida Sulfasomidina Sulfatiazol (sulfatiazol) sódico
Anti-fúngicos tópicos	Peróxido de benzoíla Amorolfina Ácido benzóico Bifonazol Bromoclorosalicilanilida Buclosamida Cloridrato de butenafina Cloridrato de clormidazol Clorfenesina Ciclopirox Olamina Clotrimazol Cloridrato de croconazol Eberconazol Nitrato de Econazol Fenticlor Nitrato de Fenticonazol Flutrimazol Haloproquina Cetoconazol Mepartricina Nitrato de miconazol Cloridrato de Naflifina Natamicina Cloridrato de neticonazol Nistatina Nitrato de Omoconazol Nitrato de Oxiconazol Pirrolnitrina Nitrato de Sertaconazol Propionato sódico

	Sulbentina Nitrato de Sulconazol Nitrato de Sulconazol Terbinafina Tioconazol Tolciclato Tolnaftato Triacetina Ácido undecanóico/Undecenoato
Substâncias anti-virais	1-Docosanol Aciclovir Brivudina Edoxudina Ibacitabina Idoxuridina Idoxuridina em dimetil sulfóxido Imiquimod Penciclovir Vidarabina
Substâncias parasitocidas	Benzoato de benzila Carbarila Malation Permetrina Fenotrina
Substâncias para cortes de pequena extensão e abrasões	Cetrimida Colodiona Sulfato de magnésio Proflavina
Substâncias tópicas com ação no aparelho circulatório	Heparinóide
Fármacos transdérmicos	Ibuprofeno Diclofenaco Trinitrato de glicerila

	Oxibutinina Nicotina Etinilestradiol + norelgestronina Griseofulvina Hioscina Alfentanila Fentanila Remifentanila Testosterona Estrógenos Cloridrato de metilfenidato Prednisolona Metil-prednisolona
Anti-transpirantes	Cloreto de alumínio Brometo de glicopirrônio

Outros fármacos adequados incluem os antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs), tratamentos de ceratose actínica, e capsaicina, assim como outras substâncias como o mentol. Seria conveniente se o produto farmacêutico fosse

5 adequado tanto para aplicação local quanto sistêmica.

A administração tópica geralmente incluirá qualquer posição exposta do corpo onde a administração da invenção pode ser vantajosa. Via de regra a natureza altamente

10 volátil do propelente restringirá a dita administração à pele intacta, incluindo-se contusões e hematomas, mas a invenção também almeja, em um aspecto menos preferencial, a administração de formulações a qualquer membrana tópica e a lesões e feridas.

As formulações da invenção são capazes de formar uma película na administração tópica, tipicamente à pele. Em particular, a maior parte do componente propelente da formulação irá evaporar quase imediatamente, promovendo assim a concentração do restante da formulação. O componente formador da película deve formar uma película substancialmente na ausência de propelente ou, mais preferencialmente, após a evaporação de uma parte do solvente.

Por conveniência, o componente formador da película pode ser um polímero para a administração tópica, como a polivinila pirrolidona (PVP) ou o álcool de polivinil (PVA), por exemplo.

Sem restringir-se à teoria, acredita-se que a formação de uma película serve para obstruir a pele, e para encorajar a retenção da água na pele. Esse mecanismo é vantajoso porque a água na pele pode continuar a interagir com o fármaco após a evaporação dos solventes, prosseguindo assim com a permeação do fármaco. Portanto, é preferível um agente formador de película que seja capaz de formar um hidrogel. A esse respeito, o PVP e o PVA são preferidos. Outros agentes formadores de película adequados incluem: polímeros de acrílico ou copolímeros, polímeros de metacrilato e copolímeros, poli (acetato de vinila) e celulose a base de polímeros e copolímeros.

Tipicamente, o agente formador de película também exerce a função de agente antinucleante na medida em

que a formulação evolui para uma concentração maior, uma vez que tenha sido dispensada. No entanto, é possível ainda desejar a inibição da nucleação do fármaco, quando um outro componente pode ser adicionado à formulação para esse propósito, desde que, em qualquer caso, a formulação seja monofásica e esteja saturada com fármaco sob condições de uso. Agentes antinucleantes monofásicos são bastante conhecidos na técnica, e podem incluir o PVA, quando o PVP for utilizado como o agente formador de película. Outros agentes antinucleantes adequados incluem a metil celulose, etil celulose, hidroxialquilceluloses, como hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose, glicol ésteres, ácido poliacrílico e derivados dos mesmos.

Plastificantes também podem ser adicionados com vantagens à formulação, onde a película resultante seria menos flexível do que o desejado. Os plastificantes são bastante conhecidos na técnica e incluem água, glicerol, ácido oléico, ácido cítrico, ésteres de fosfato, ésteres de ácido graxo, derivados do glicol, hidrocarbonetos e derivados de hidrocarbonetos, poliésteres de ácido adípico/butanodiol, óleos de soja epoxidados, dietil ftalato, dibutil ftalato, ésteres de ácido cítrico como trietil citrato e semelhantes, óleo de castor, triacetina e parafinas cloradas.

Outros componentes que não sejam o fármaco, o solvente, o propelente e o agente formador de película são aqui citados como excipientes.

Seria conveniente que a formulação fosse saturada com o fármaco e monofásica sob condições de uso. Nesse aspecto, esses requerimentos se referem à formulação imediatamente antes da liberação, como quando no interior de um
5 vasilhame de aerossol.

Estabelecemos que é extremamente importante que o fármaco esteja presente em concentrações saturantes na formulação, no momento do uso, e que a formulação seja monofásica. É especialmente surpreendente como as formulações
10 contendo diferentes quantidades de todos os mesmos componentes, mas em que o fármaco esteja em uma concentração mais elevada, contudo não saturante, possuem uma atuação consideravelmente pior do que as que possuem uma concentração mais baixa, contudo saturada.

15 O propelente pode ser um HFA, conforme ilustrado acima. O HFA normalmente exercerá mais do que a função de um mero diluente neutro e não reativo, e em geral irá agir como um co-solvente, embora pobre, para a maioria. Para fins de conveniência, seria desejável que o propelente seja
20 normalmente adicionado por último. Assim, conforme demonstrado pelos Exemplos anexos, onde o etanol é usado como o solvente principal, por exemplo, e a concentração final de etanol é de 10% em relação à composição final, então o PVP como agente formador de película só pode ser adicionado a uma
25 concentração final não superior a 2% se o fármaco, como um

dipropionato de beclometasona for usado. Na dita formulação, o HFA formará cerca de 87 a 88% da formulação.

Contudo, onde a quantidade de HFA que é adicionada precisamente a mesma pré-mistura é tal que a
5 quantidade final de etanol é de 20% em lugar de 10%, então a formulação resultante não estará saturada para BDP.

Seria desejável que onde o HFA for citado no presente fossem incluídos quaisquer propelentes adequados, salvo se indicado de outro modo. Também seria desejável que o HFA
10 possa atuar como um anti-solvente em alguns exemplos, de modo que quando adicionado a uma solução etanólica saturada do fármaco, por exemplo, possa causar precipitação, e as ditas propriedades de HFA são computadas com proveito durante o preparo da solução final saturada.

15 A administração de quantidades das formulações de 10% e 20% de modo que a mesma quantidade de BDP seja administrada, produz diferentes curvas de absorção. A formulação de etanol a 20% sub-saturado exhibe uma relação estreita com a lei de Fick por um período, antes de encerrar a fase
20 de platô. É provável que o HFA evapore quase imediatamente, e o etanol evapora pelo menos até que a solução esteja saturada, sendo que depois o fluxo se dá integralmente da forma prevista pela lei de Fick. O etanol continuará a evaporar, talvez até certo ponto impelido pelo PVP, e enquanto houver resíduo de etanol, o
25 BDP estará saturado no mesmo, mas não estará presente na

solução, uma vez que o etanol tenha evaporado, que se situa onde o fluxo forma um platô nas Figuras anexas, onde o platô indica nenhuma adsorção/permeação futura da membrana.

A formulação de etanol saturado a 10% exhibe resultados que ultrapassam os previstos pela lei de Fick, i.e., onde a atividade termodinâmica for igual a 1 e representada pelo mesmo fármaco dissolvido em um solvente inerte não volátil, por exemplo, poli (etileno glicol) e que continua a mostrar liberação por um intervalo de tempo consideravelmente superior ao demonstrado pela preparação sub-saturada. Isso não pode ser computado pela preparação inicial do, nesse caso, BDP em etanol e PVP, já que a única variação está na quantidade final de HFA adicionado, mantendo-se todos os outros parâmetros.

O que é necessário é que a quantidade do fármaco na formulação seja uma quantidade saturada, após a adição de todos os componentes da formulação, inclusive o propelente. Não importa se uma pré-mistura, que é empregada no presente para indicar uma formulação da invenção desprovida de um propelente, é saturada, sub-saturada ou mesmo que contenha fármaco não dissolvido antes da adição do propelente, desde que a formulação final seja saturada para o fármaco e que a formulação seja monofásica.

Os solventes adequados são geralmente selecionáveis pelos indivíduos versados na técnica, e serão selecionados de acordo com o fármaco escolhido. Solventes

adequados incluem tipicamente; água, ciclometicona, álcool benzil, propileno glicol, polietileno glicol, carbonato de propileno, etanol, dimetil sulfóxido, glicerina, álcool isopropil, isopropil miristato e ácido oléico. O etanol é particularmente preferido, já que é capaz de dissolver

5 terapeuticamente quantidades vantajosas da maioria das fármacos apropriadas para a administração tópica, sendo que a presente invenção apresenta uma vantagem específica que é a quantidade ínfima de etanol necessária para um dado fármaco, quando comparada com a técnica. Isso apresenta a vantagem de reduzir a irritação, por

10 exemplo. A quantidade total de solvente na formulação não é crítica para a invenção. No entanto, o etanol e o IPA podem estar presentes em quantidades até cerca de 40%, enquanto o álcool benzil está restrito ao máximo de cerca de 2,5% quando o HFA é usado como propelente.

15 O pH da formulação pode ser ajustado se desejado, de modo a auxiliar na estabilidade do fármaco. A esse respeito, com o BMV (valerato de betametasona) foram descobertas vantagens para reduzir o pH abaixo de 4 quando o etanol é usado como solvente, dispensando-se o ajuste de pH

20 quando o IPA é usado.

As formulações da invenção também podem conter plastificantes cujo propósito é retardar a liberação do fármaco. Em particular, os plastificantes que não evaporam com rapidez, como os polímeros, inclusive o PEG, são úteis para esse

propósito. Uma combinação de Eudragit e PVP mostrou-se útil para o controle da liberação do fármaco.

De modo surpreendente, o plastificante também pode retardar a liberação do fármaco da película, enquanto ainda permitindo taxas de difusão superiores às previstas pela lei de Fick para uma solução saturada do fármaco. Esse efeito pode conduzir a um período mais longo antes que a liberação total através da membrana seja finalmente igualada por uma solução saturada de acordo com a lei de Fick.

As formulações da membrana são adequadas para a administração em aerossóis ou soluções, por exemplo. A alta volatilidade do propelente geralmente irá requerer que a formulação seja mantida vedada sob pressão, como uma válvula simples de operação manual, por exemplo, até o uso. Vasilhames de aerossóis são dispositivos de liberação com dosagem particularmente útil, e a formulação pode ser aspergida ou liberada por tubo, por exemplo. A formulação, após a liberação, tenderá a formar uma película e a quantidade de agente formador de película e outros excipientes pode ser ajustada para determinar se a película resultante será frouxa ou apertada, e se a película pode se mover antes do ajuste, ou se deslocar. Esses e os ajustes nos intervalos podem ser adotados, segundo apropriado ou desejado.

Por exemplo, manipulando as propriedades da formulação a dose ativada pode variar de uma simples alíquota da

solução que forma uma região espessa, a uma névoa fina aerossolizada que cobre uma área de superfície maior.

Uma vantagem adicional da presente invenção é que as formulações da invenção podem ser fabricadas com segurança sem usar componentes combustíveis, reduzindo assim os custos com equipamentos especializados.

Outras vantagens incluem elevar a concentração dos reforçadores de penetração co-administrados na pele, reduzindo dessa forma as irritações/inflamações potenciais e também controlando a rapidez de liberação do fármaco.

Descrição dos Desenhos

A Figura 1 mostra dados de solubilidade para BDP com 10% de EtOH;

A Figura 2 mostra soluções de BDP consistindo de 20% de EtOH;

A Figura 3 mostra resultados de solubilidade para BMV em 10% EtOH;

A Figura 4 mostra a difusão do BDP através de uma membrana sintética após a aplicação de múltiplos disparos da aspersão de 10% de EtOH para BDP em MDA;

A Figura 5 mostra uma comparação direta do BDP sendo liberada através de uma membrana sintética do aspersão de 10% de EtOH e um creme comercial de BDP;

A Figura 6 é uma comparação da liberação de BDP através de uma membrana sintética de dois MDAs com quantidades variadas de etanol (média $\pm$ desvio padrão, n=5);

5 A Figura 7 mostra uma comparação da liberação de BMV de uma aspersão de 10% de EtOH para BMV e o creme BMV comercializado usando uma membrana sintética;

A Figura 8 é uma comparação de 10% de EtOH para BMV de aspersão e o produto comercializado da musse BMV;

10 A Figura 9 é uma comparação de aspersão de PVA:PVP em MDA em 10% de EtOH e uma solução de PEG saturada de fármaco;

A Figura 10 é uma comparação de formulações tópicas de BDP sub-saturado, saturado e supersaturado;

15 A Figura 11 é uma comparação de aspersões de MDA tópicas de BDP saturados, contendo várias razões de PVA e PVP junto a um sistema PEG saturado não-volátil e um sistema com 10% de EtOH sem PEG;

20 A Figura 12 é um diagrama da fase ternária da formulação BMV em várias composições excipientes;

A Figura 13 mostra a quantidade média cumulativa do BMV liberado por área unitária;

25 A Figura 13a mostra a parte antecipada da liberação representada na Figura 13 e os gradientes alcançados nas primeiras 0,8 horas;

A Figura 14 é um diagrama da fase ternária de 2% do ácido salicílico em várias composições excipientes;

A Figura 15 mostra uma quantidade média cumulativa de BDP liberado por área de unidade ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sobre $t=0,25 - 5$ h a partir de três formulações de aspensão inusitadas contendo poli(pirrolidona de vinila), copovidona e de Eudragit e PVP comparado com uma diprosona comparadora comercial;

A Figura 16 é um diagrama de fase ternária de peróxido de benzoíla em várias composições excipientes;

A Figura 17 mostra o efeito sobre a área de película variando a distância da formulação a partir de um papel de filtro;

A Figura 18 mostra o efeito sobre a área da película que aumenta em número de atuações de formulações; e

A Figura 19 mostra a quantidade cumulativa média de BMV permeando através do Estrato Córneo por área de unidade ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante $t = 0,25 - 7$ horas a partir de um novo (MDA) de formulação de aspensão em comparação com um gel (gel BMV) que compreende excipientes semelhantes, salvo pela inclusão de propelente hidro-flúor-alcano.

A invenção será ilustrada agora, adicionalmente, com relação aos Exemplos não-limitadores a seguir.

EXEMPLOS

Materiais e Métodos:

Os materiais e métodos que se seguem foram utilizados nos Exemplos a seguir.

Materiais	Fonte
Acetonitrila, grau HPLC	Rathbum, Alemanha BDH Laboratory Supplies, Reino Unido
Betnovate® (creme de valerato de betametasona), 0,01% em peso	GSK, Reino Unido
Dipropionato de Betametasona monoidratado BP, Micronizado	Pharmaceutical Development Europe
Valerato de betametasona BP, Micronizado >99% de pureza	Symbiotec, Índia
Bettamousse® (musse de valerato de betametasona), 0,01% em peso	Celltech, Reino Unido
Água deionizada	House Tap
Poli (etileno glicol) 400	BDH Laboratory Supplies, Reino Unido
Etanol, 99,0-100,0% em volume	BDH Laboratory Supplies, Reino Unido
Frascos de 2 mL e tampas para uso em HPLC	VWR, Reino Unido
Tambores metálicos	AstraZeneca, Reino Unido
Válvulas para tambores metálicos	Valois, França
Parafilme	American National Can, EUA
Tambores de PET	AstraZeneca, Reino Unido
Válvulas para tambores de PET	Valois, França

Seringas plásticas Plastipak	Becton Dickenson, Reino Unido
Pirrolidona (poli) vinílica K30, MW 360,000	Fluka, Suíça
Álcool (poli) vinílico 40% hidrolisado, MW, 72.000	Polysciences Inc. EUA
Tubo para diálise de acetato celulósico regenerado (MWCO-12-14000 Daltons)	Medicell International, Reino Unido
Solkane® 134a (HFA)	Solvay, Reino Unido

Aparato	Fonte
Autosampler 717 Plus	Waters, Reino Unido
Detetor de feixes de fotodiodo 996	Waters, Reino Unido
Coluna para HPLC Ace 5 C ₁₈ 150mm x 4µm	Hichrom Limited, Reino Unido
Balança analítica	Sartorius, Alemanha
Balança analítica AT200	Mettler Toledo, Reino Unido
Unidade filtrante	Sartorius, Alemanha
Células Franz	Medpharm, Reino Unido
Pipetas Gilson	Pipetman, França
Hand Operated Laboratory Plant, Type 2016	Pamasol Willi Mader AG, Suíça
Chapa quente	Fisons, Reino Unido
Agitadores magnéticos de 13mm, PTFE	Cowie Technology, Reino Unido
Coluna para HPLC Novapak® C ₁₈ 150mm x 4µm	Waters, Irlanda
Placa de agitação, 15 pontos	H+P Labortechnik AG,

	Alemanha
Frascos volumétricos e béqueres	Fisher, Reino Unido
Aquecedor para banho-maria e agitador	Grant Instruments, Reino Unido

Métodos:

Estudos sobre a Solubilidade:

Os estudos sobre a solubilidade foram conduzidos em vasilhames limpos, de PET. As barras agitadoras foram adicionadas ao vasilhame, verificando-se a tara desse vasilhame em uma balança analítica. O dipropionato de beclometasona (BDP) ou o valeriato de beclometasona (BMV), poli(pirrolidona de vinila) (PVP) e o plastificante (por exemplo, poli(glicol etileno) (PEG), se for requerido), foram adicionados nos frascos. A proporção de 10% ou 20% de etanol (EtOH) foi adicionada em peso através de uma pipeta Gilson. As tampas foram colocadas sobre os vasilhames e amolgadas. As soluções foram deixadas em agitação por toda uma noite. O HFA foi adicionado no dia seguinte e observou-se a limpidez da solução. As soluções foram deixadas em agitação ou assentamento por vários dias, conforme necessário, para verificar melhoria na transparência ou precipitação. Os resultados foram diagramados em um diagrama de fase ternária para que se achasse o limite para as soluções saturadas. Apenas as soluções saturadas foram utilizadas nos experimentos

subseqüentes. Todas as porcentagens baseiam-se nos cálculos em peso/peso.

Estudos de Liberação:

Os experimentos acerca da liberação foram realizados em células verticais de Franz, com volume médio de 10,8 cm³. A tubagem de diálise com acetato de celulose regenerada e encharcada com H₂O deionizada por até uma hora a 70°C até remover toda e qualquer impureza foi utilizada para modelar uma membrana sintética. A membrana foi então cortada com tesoura para se ajustar às células de Franz com um captador magnético *<magnetic flea>* na metade inferior. O topo da célula foi colocado sobre a membrana e a célula foi totalmente montada sendo embrulhada com um parafilme nas duas seções para garantir que não ocorram vazamentos. A célula foi, então, invertida, cheia imediatamente com 70:30 de acetonitrila (ACN):H₂O e colocada em um banho de água previamente aquecida a 37°C com uma placa agitadora submersa. Esse sistema foi deixado em equilíbrio por meia hora. De modo a assegurar-se de que não havia contaminação nas células, um ponto de tempo zero foi obtido antes de qualquer aplicação das formulações. Os demais pontos de tempo foram de 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 2 horas, 3 horas e 4 horas. As amostras de 1 mL foram tiradas do braço de amostragem da célula, colocadas diretamente em um frasco de HPLC e substituídas por 1 mL de fluido receptor que foi mantido na mesma temperatura no banho de água.

As formulações foram produzidas dentro de vasilhames de alumínio e amolgadas com uma tampa com medição de dosagem (contendo um tubo de imersão), conforme revelam os estudos de solubilidade. Dez disparos provenientes dos vasilhames foram aspergidos a ermo a fim de prover ao bocal uma aplicação precisa. O vasilhame foi, então, pesado. Os números apropriados de disparos foram impingidos à célula e o vasilhame foi novamente submetido à pesagem para que se verificasse a quantidade descarregada da formulação. Cinco células de Franz foram utilizadas para testar cada formulação. Todas as células foram deixadas desobstruídas neste estudo. No caso dos cremes comercializados, uma seringa plástica de 5 mL foi desmontada e cheia com o creme. 1 mL de creme foi aplicado em cada célula e, depois, um mL do creme foi pesado para calcular a porcentagem do BDP aplicado. Para a musse de BMV, o vasilhame foi pesado antes e depois da aplicação na célula de Franz e o bocal foi pressionado por aproximadamente um segundo até descarregar a musse na célula.

Recuperação de Fármaco:

Amostras retiradas das células de Franz foram analisadas pela cromatografia líquida de alta pressão (HLPC). As condições de HLPC para o BDP foram as seguintes:

Coluna	Novapak® C ₁₈ Coluna 150mm x 4µm de HLPC
--------	---

25	Temperatura da coluna	Ambiente
----	-----------------------	----------

	Fase móvel	70:30 ACN:H ₂ O
	Taxa de fluxo	1,0ml/min
	Volume de injeção	100µl
	Comprimento de onda UV	254nm
5	Tempo de duração	6 min

As condições de HLPC para o BDP foram as seguintes:

	Coluna	Ace 5 C ₁₈ Coluna 150mm x 4µm de HLPC
10	Temperatura da coluna	Ambiente
	Fase móvel	70:30 ACN:H ₂ O
	Taxa de fluxo	1,0ml/min
	Volume de injeção	100µl
	Comprimento de onda UV	239nm
15	Tempo de duração	6 min

Ambos os métodos foram validados para estabilidade e precisão. Os resultados foram calculados pela comparação de uma amostra de pico de área (para BDP) ou para uma amostra de pico de altura (para BMV) para a curva de calibragem, onde $y=mx+b$ de uma série de cinco padrões. Um fator de correções foi utilizado para considerar as amostras de um ml tiradas da câmara receptora. As quantidades acumuladas do fármaco na câmara receptora foram representadas no gráfico tempo x fluxo e o “J” foi calculado a partir do declive dessa curva.

EXEMPLO 1:

A produção de formulações da solução de BDP, de 10% de EtOH e HFA.

A Figura 1 é um diagrama ternário que exibe o comportamento da fase das formulações de solução de aerossol dosado de BDP que contêm 10% de EtOH.

A quantidade máxima de BDP solúvel, nunca é superior a 1%, e essa quantidade diminui rapidamente quando mais de 2% de PVP é adicionado.

EXEMPLO 2:

A produção de formulações da solução de BDP, de 10% de EtOH e HFA.

A Figura 2 é um diagrama ternário que exibe o comportamento da fase das formulações de solução de aerossol dosado de BDP que contêm 20% de EtOH.

A solubilidade máxima para esse sistema está em torno de 2,2% de BDP e toda faixa até 18% de PVP. As quantidades maiores de PVP não foram estudadas, assim como a adição de altas quantidades de polímero, aumentando a viscosidade de tal maneira que a formulação não poderia ser dosada efetivamente. Duplicar a dosagem de EtOH no sistema, mais do que o dobro da solubilidade de BDP, implica em um relacionamento complexo entre os componentes da formulação.

EXEMPLO 3:

A produção de formulações da solução de BMV,

10% de EtOH e HFA

A Figura 3 é um diagrama ternário que exhibe o comportamento da fase de formulações de soluções de aerossol dosado (MDA) de BDP que contêm 20% de EtOH.

5 Esses resultados são similares ao BDP em 10% de EtOH, onde os fármacos se tornam solúveis em torno de 3% de PVP. Ambos os sistemas aparentam ter, também, uma máxima solubilidade de 1% a 1,2% de fármaco.

EXEMPLO 4:

10 A solubilidade da solução de BDP, 10% de EtOH, PVP, HFA com a adição de água como um plastificante.

A compatibilidade da água com as soluções de BDP, EtOH, PVP, HFA foram testadas e os resultados mostrados na tabela 2. Todos os números estão em % p/p com todos os
15 componentes, isto é, incluindo-se o EtOH.

TABELA 2:

Compatibilidade de 10% de EtOH, BDP, HFA , PVP e água com uma formulação de aerossol dosado (MDA).

Componentes	Formulação 1 (%)	Formulação 2 (%)	Formulação 3 (%)	Formulação (%) 4
PVP	1,1	99,5	1,1	-
BDP	0,3	-	0,1	-
EtOH	10,5	-	10,6	9,3
H ₂ O	1,3	0,5	0,2	0,9
HFA	86,8	-	88,0	89,8
Resultado	Insolúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel

A solubilidade dos componentes na mistura entre etanol e HFA foi determinada visualmente. Assim como está detalhada na tabela 2, até 0,9% de água foi solúvel com as composições de MDA, porém, as composições que continham 1,3% de água não produziram um sistema monofásico.

EXEMPLO 5:

A difusão de BDP a partir de uma solução de 10% EtOH, PVP e HFA.

A composição da formulação é mostrada na tabela 3:

TABELA 3:

Composição da formulação de 10% EtOH, BDP, HFA e PVP.

Excipiente	Formulação	Descrição
PVP	2,46%	2,7%
BDP	0,09%	0,1 %
EtOH	9,83%	-
HFA	87,62%	97,2%

onde em “formulação” estão as porcentagens reais dos excipientes no vasilhame, e a “descrição” é utilizada para se encontrar o nível de saturação ilustrado na Figura 1. Essa fórmula foi usada para a geração de resultados experimentais exibidos na Figura 4.

A Figura 4 mostra a difusão de BDP através de uma membrana, depois de uma aplicação de múltiplos disparos de uma aspersão de 10% de EtOH para BDP de MDA (quer dizer, mais ou menos um desvio padrão, n=5).

O total de massa acumulada do fármaco por cm^2 liberada das formulações em aspersão, depois de quatro horas, foi aproximadamente proporcional ao número de disparos: 5, 10, 20 e 30 disparos resultaram em uma média de massas acumuladas de 55,7; 95,7; 195,6 e 364,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ respectivamente. Em cada um dos pontos no tempo depois de 60 minutos, todas as concentrações de fármaco exibidas na Figura 4, estão significativamente diferentes uma das outras. Esses resultados demonstraram que a quantidade total de BDP liberado dependendo do número de disparos, isto é, a quantidade de formulação aplicada à membrana. Entretanto, o fluxo de vinte e trinta aspersões foi muito similar durante os primeiros pontos de tempo no perfil de liberação, o que indica que para essas taxa de liberação, não é dependente da quantidade de formulação aplicada. A aplicação de uma maior quantidade de aspersões simplesmente prolonga o tempo em que a difusão em estado estacionário ocorre fazendo-se a medição da taxa de difusão em um equilíbrio cômodo.

EXEMPLO 6:

20 Comparação da difusão de BDP a partir de uma solução de 10% de EtOH e HFA ao creme BDP comercializado equivalente:

A composição de formulação de 10% de EtOH, BDP, HFA e PVP é mostrada na tabela 4:

TABELA 4:

25 Composição da formulação de 10% de EtOH, BDP, HFA e PVP:

Excipiente	Formulação	Descrição
PVP	2,46%	2,7%
BDP	0,09%	0,1 %
EtOH	9,83%	-
HFA	87,62%	97,2%

A Figura 5 é uma comparação de liberação de BDP a partir de uma aspensão e um creme comercializado que contem uma membrana sintética (quer dizer, um desvio padrão de mais ou menos, $n=5$).

5 Cinco disparos de aspensão foram requeridos para que se alcançasse uma concentração similar na célula de Franz para um ml creme BDP. A quantidade média de BDP na célula doadora foi de $210\mu\text{g}$ para a aspensão e $222\mu\text{g}$ para o creme. Em cada momento adotado, a quantidade de fármaco
10 liberado ao longo da membrana pela aspensão foi significativamente maior, se compara ao creme ($p<0,05$, ANOVA). Adicionalmente, o fluxo de creme BDP foi de $1,7\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ e o fluxo de aspensão do BDP de $33,8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Como a aspensão liberou o BDP ao longo da membrana em uma
15 taxa de mais 20 vezes mais rápida que o creme, o que implica no fato de que a aspensão seria muito mais eficiente na distribuição de BDP sobre a pele, se comparado à preparação comercial.

EXEMPLO 7:

Os efeitos da concentração de EtOH na solução de BDP, HFA,
EtOH e PVP.

As tabelas 5 e 6 detalham as comparações que foram usadas para comparar os efeitos da liberação de EtOH na liberação de BDP onde em “formulação” estão as porcentagens reais dos excipientes no vasilhame, e a “descrição” é utilizada para se encontra o nível de saturação ilustrado nas Figuras 1 e 2, respectivamente:

TABELA 5:

Composição da formulação de 10% de EtOH, BDP, HFA e PVP:

Excipiente	Formulação	Descrição
PVP	1,85%	2,1%
BDP	1,02%	1,1%
EtOH	10,31%	-
HFA	86,83%	96,8%

TABELA 6:

10 Composição da formulação de 20% de EtOh, BDP, HFA e PVP:

Excipiente	Formulação	Descrição
PVP	3,30%	4,2%
BDP	1,81%	2,3%
EtOH	20,60%	-
HFA	74,28%	93,5%

A Figura 6 é uma comparação da liberação de BDP ao longo de uma membrana sintética de dois MDAs com quantidades variadas de etanol (quer dizer, um desvio padrão de

mais ou menos, $n=5$). A quantidade média da formulação de 20% de EtOH aplicada às células de Franz foi de 4735,2 μ g. A quantidade média da formulação de 10% de EtOH aplicada foi de 4045,0 μ g. Entretanto, como mostra a Figura 6, não houve uma diferença significativa ($p>0,05$, ANOVA) na concentração de BDP liberada da formulação que contem 10% de EtOH se comparada a de 20% de EtOH. Isso indica que a solubilidade saturada do fármaco no meio não obteve um efeito óbvio no fluxo desse tipo de formulação.

10

EXEMPLO 8:

Liberção de BMV a partir de uma solução de HFA, EtOH e PVP em comparação a dois produtos comercializados.

A aspersão de BMV de 10% de EtOH (tabela 7) foi comparada a dois produtos comercializados que contêm BMV: um creme e um musse. Um número diferente de disparos da mesma aspersão foi necessário para que se comparasse as duas formulações comercializadas. A formulação usada para ambas as comparações estão exibidas na tabela 7, onde em “formulação” estão as porcentagens reais dos excipientes no vasilhame, e a “descrição” é utilizada para se encontra o nível de saturação ilustrado na Figura 3.

20

TABELA 7:

Composição da formulação de 10% de EtOh, BMP, HFA e PVP:

Excipiente	Formulação	Descrição
------------	------------	-----------

PVP	2,40%	2,7%
BMV	0,10%	0,1%
EtOH	9,26%	-
HFA	88,24%	97,2%

Vinte disparos de aspersão foram requeridos por comparação com o creme comercializado BMV; Foi necessário comparar cinco disparos ao musse BMV comercializados.

5 A Figura 7 mostra uma comparação de uma liberação de BMV por uma aspersão de 10% EtOH para BMV e cremes BMV comercializados, usando uma membrana sintética (quer dizer, mais ou menos, um desvio padrão, $n=5$).

10 A quantidade média de BMV na aspersão aplicado na célula de Franz foi de $965\mu\text{g}$ e a quantidade média de BMV no creme foi $938\mu\text{g}$. Em todos os pontos no tempo mostrados na Figura 7, a aspersão HFA liberou uma concentração significativamente grande ($p < 0,05$, ANOVA) de BMV ao longo da membrana sintética comparada ao creme comercial. O fluxo da aspersão
15 de BMV foi de $158,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ enquanto o fluxo do creme BMV comercializado foi de $8,4\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Diante disso, a formulação HFA foi, novamente, mais de 15 vezes eficiente na liberação de BMV na membrana sintética comparada ao creme comercial.

20 A Figura 8 é uma comparação da aspersão de 10% EtOH para BMV e dos produtos comercializados do musse BMV (quer dizer, mais ou menos um desvio padrão, $n=5$).

Cinco disparos de aspersão BMV, aplicados à célula de Franz, resultaram em 250µg. O primeiro segundo de depressão da dosagem do musse libera em média 240µg de BMV produzidos pela válvula. Em todos os pontos no tempo mostrados na Figura 9, a aspersão de HFA liberou uma concentração significativamente grande ($p < 0,05$, ANOVA) de BMV ao longo da membrana sintética comparada ao creme comercial.

O fluxo da aspersão de BMV foi de 44,2µg/cm²/h e o fluxo de musse BMV comercializado foi de 14,8µg/cm²/h. Diante disso, a aspersão de BMV ao longo da membrana foi, novamente, mais de 15 vezes eficiente na liberação de BMV na membrana sintética comparada ao creme comercial.

EXEMPLO 9

Os efeitos da adição de um plastificante PVA nas soluções de

BDP, HFA, EtOH, PVP:

A liberação do BDP a partir de uma solução PEG saturada do fármaco (tabela 8) foi comparada a um 10% EtOH, HFA, MDA contendo PVP, PVA 40% e BDP saturado, hidrolisado (tabela 9).

TABELA 8:

Composição de formulação do fármaco saturado:

Excipiente	Saturado (%)
PEG 400	92,04
BDP	7,96

TABELA 9:Composição de formulação 10%EtOH, BDP, HFA, PVP e PVA 40%:

Componentes	Formulação (%)
PVP	1,3
BDP	0,9
EtOH	15,0
PVA	1,2
HFA	81,6

A Figura 9 é uma comparação de uma aspersão de PVA, PVP, MDA, 10%EtOH a uma solução PEG saturada do fármaco (quer dizer, mais ou menos o desvio padrão, n=5).

Em ambos os casos uma dose “infinita” foi aplicada à membrana retida numa célula de difusão e a taxa de difusão da solução PEG saturada foi de $89,11 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (adotando-se os primeiros cinco pontos) comparada a $503,10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (adotando-se os quatro primeiros pontos de dados).

EXEMPLO 10:

O fluxo da aspersão volátil de fármaco saturado vs um sistema saturado e sub-saturado não volátil:

As composições das formulações utilizadas neste experimento são detalhadas nas tabelas 10 e 11 onde a “formulação” é a porcentagem atual dos excipientes no vasilhame, e a “descrição” é utilizada para encontrar o nível de saturação ilustrado nas Figuras 2 e 3.

TABELA 10:

Novas Composições de formulação de aspensão supersaturadas e subsaturadas do fármaco:

Excipiente	Formulação volátil saturada (%)	Descrição volátil saturada (%)	Formulação sub-saturada (%)	Descrição sub-saturada (%)
PVP	2,46	2,7	3,2	4,03
BDP	0,09	0,1	0,2	0,20
EtOH	9,83	-	20,5	-
HFA	87,62	97,2	77,7	76,1

TABELA 11:

5 Composição de formulação da solução saturada do fármaco:

Excipiente	Saturato não-volátil (%)
PEG 400	92,04
BDP	7,96

A Figura 10 é uma comparação de um BDP sub-saturado, saturado e supersaturado tópico da formulação (quer dizer, mais ou menos o desvio padrão, n=5).

10 Depois de 15 minutos, cada uma das três formulações permite a difusão de, aproximadamente, a mesma quantidade de fármaco através da membrana. Entretanto, depois de 60 minutos, o sistema volátil saturado tem permitido mais que

o dobro de quantidade de BDP ao longo da membrana, quando comparado às outras duas formulações.

O fluxo de BDP do sistema sub-saturado foi calculado para ser $63,62\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, o sistema saturado não volátil de $89,10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ e o sistema volátil saturado $206\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Diante disso, a taxa de difusão do fármaco da formulação volátil saturada foi bem superior, tanto as formulações tópicas não voláteis saturadas, quanto à subsaturadas. Isto indica a importância de se formular o MDA como um sistema saturado antes da administração da dose.

EXEMPLO 11:

Os efeitos da adição de um plastificante PEG 400 à solução de BDP, HFA, EtOH e PVP

As composições das formulações utilizadas nesse experimento são detalhadas nas tabelas 12 e 13, onde (se apropriado) a formulação é a porcentagem atual dos excipientes no vasilhame, e a “descrição” é utilizada para encontrar o nível de saturação ilustrado na Figura 1.

TABELA 12:

Composições de formulação voláteis saturadas do fármaco:

Excipiente	Formulação não-plástica a 10% de EtOH (%)	Descrição não-plástica a 10% de EtOH (%)	Formulação a 5% de PEG (%)
------------	---	--	----------------------------

PVP	2,5	2,7	2,6
BDP	0,1	0,1	0,1
PEG 400	-	-	4,5
EtOH	9,7	-	9,1
HFA	87,7	97,2	83,7

TABELA 13:

Composições de formulação voláteis e não voláteis saturadas do
fármaco:

Excipiente	Formulação a 10% de PEG (%)	PEG Saturado (%)
PVP	3,0	-
BDP	0,1	7,96
PEG 400	10,1	92,04
EtOH	10,1	-
HFA	76,7	-

5 A Figura 13 é uma comparação de aspersões MDA tópicos para BDP saturados que contêm várias proporções de PVA e PVP com um sistema PEG saturado não volátil e um sistema de 10% EtOH sem PEG (quer dizer, de mais ou menos um desvio padrão de, n=5).

10 Depois de 15 minutos, cada uma das três formulações permite a difusão de, aproximadamente, a mesma quantidade de fármaco através da membrana. Entretanto, depois

de 60 minutos, o sistema volátil saturado tem permitido mais que o dobro de quantidade de BDP ao longo da membrana, quando comparado ao sistema PEG saturado do fármaco. Adicionando-se uma quantidade crescente de PEG ao etanol, sistemas PVP, BDP, HFA reduzem a taxa na qual o BDP é difundido através da membrana, porém, aumenta também o “tempo de depleção” no sistema, isto é, o fluxo de fármaco permanece constante (sem a estabilização do gráfico) por um longo período de tempo.

O fluxo de BDP do sistema saturado não volátil foi de $89,10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, da formulação de PEG 5% de $155,17\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ e do sistema saturado volátil de $230,44\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Diante disso, a taxa de difusão do fármaco das formulações saturadas voláteis poderia ser manipulada utilizando-se um plastificante. O “tempo de depleção” foi inferior a quatro horas para o sistema saturado não volátil, quatro horas para o sistema PEG 10%, três horas para o sistema PEG 5% e somente duas horas para o MDA sem plastificante (Figura 11).

EXEMPLOS 12 A 20

Métodos e materiais

Os seguintes foram utilizados nos exemplos 12 a 20.

Materiais:

Materiais	Fonte
Acetonitrila, grau HPLC	Rathburn, Alemanha BDH Laboratory Supplies, Reino Unido

Água deionizada	House Tap
Dipropionato de Betametasona monoidratado	Pharmaceutical Development Europe
BP, Micronizado	
Valerato de betametasona BP, Micronizado >99% de pureza	Symbiotec, Índia
Polivinil pirrolidona K90 (Plasdone®K90), grau USP -	ISP, Suíça
Copolímero de metacrilato de amônia (Eudragit RSPO), grau NF e Ph. Eur	Degussa, Alemanha
Co-povidona K-25-30 (Plasdon® S-630), grau NF e Ph. Eur	ISP, Suíça
Álcool isopropílico	Fisher, Reino Unido
Etanol, 99.0-100.0% v/v	BDH Laboratory Supplies, Reino Unido
Frascos de 2 mL e tampas para uso em HPLC	VWR, Reino Unido
Tambores metálicos	AstraZeneca, Reino Unido
Válvulas para tambores metálicos	Valois, França
Parafilme	American National Can, EUA
Tambores Schott	AstraZeneca, Reino Unido
Válvulas para medição	Valois, França
Seringas plásticas Plastipak	Becton Dickinson, Reino Unido

Ácido hidrocloreídrico	Sigma, Reino Unido
Tubo para diálise de acetato celulósico regenerado (MWCO-12-14000 Daltons)	Medicell International, Reino Unido
Hidrofluoroalcano (HFA) Solkane® 134a	Solvay, Reino Unido
Brij 98	Sigma, Reino Unido

Métodos:

Definição de um sistema supersaturado

A fim de que se mantenha o polímero e a proporção constante, isolando-se assim os efeitos da saturação do fármaco, a proporção de copovidona (o agente antinucleante) e a de BMV foram fixadas em uma proporção de 2/1 enquanto que a porcentagem de HFA é variada. Uma série de três formulações (tabela 14) que segue a linha de amarração exibida foi manufaturada, estimadas para precipitação e preparadas para o estudo de liberação se encontradas como monofásicas.

A Figura 12 em anexo é um gráfico de uma fase ternária da formulação de BMV em várias composições de excipientes. A fase delimitadora é mostrada entre os pontos “solúvel” e “precipitado”. Uma linha de amarração (e iniciando na parte inferior à esquerda) ilustra onde as formulações teriam uma consistência de copovidona: concentração de BMV, porém, em diferentes estados de saturação.

TABELA 14:

Composições de formulações BMV no estudo de liberação.

Representa os pesos dos componentes pesados na formulação enquanto representa teoricamente a proporção teórica para e para
representar graficamente uma fase ternária.

Formulação	% real nas formulações				% teórica (fase ternária)		
	S-630 Copovidon a	BMV	Etanol	HFA	S-630 Copovidon a	BMV	HFA
1.00%BM V	2,000	1,000	10,000	87,000	2,222	1,111	96,667
0.50%BM V	1,000	0,500	10,000	88,500	1,111	0,556	98,333
0.13%BM V	0,025	0,013	10,000	89,963	0,028	0,014	99,958

Uma solução saturada de BMV em etanol foi também preparada pela adição de excesso de BMV em 100% de etanol. Algum excesso de fármaco foi filtrado através de um filtro de injeção e o excesso resultante filtrado, utilizado como uma
 10 solução de BMV saturada em etanol.

O experimento de liberação foi executado em células de Franz em disposição vertical, em um compartimento receptor médio com volume de, aproximadamente, 11ml. O tubo de diálise de acetato de celulose regenerado, enxaguado com H₂O
 15 por até uma hora, a uma temperatura de 70°C e então limpas para que seja removida qualquer impureza, foi usado para modelar uma

membrana sintética. A membrana foi então cortada com tesoura para se ajustar as células de Franz, e colocadas entre o compartimento doador e receptor da célula com uma barra magnética de agitação PTFE na seção receptora. As células foram unidas utilizando-se Parafilm ao longo de duas seções para se assegurar de que não ocorra vazamento. A célula foi então invertida, preenchida imediatamente com 20% de etanol, 2% de Brij 98 em solução salina tamponada com fosfato, e colocada em um banho com água pré-aquecida em uma placa de agitação submersa. O sistema foi deixado para se equilibrar por aproximadamente 30 minutos. Para se assegurar de que não haveria contaminação de células, um ponto no tempo $t=0$ foi adotado anteriormente a qualquer aplicação de formulações. As amostras de 0,5 ml foram removidas do braço de amostragem da célula, analisadas diretamente via HPLC, e recolocadas com 0,5 ml de fluido receptor previamente mantido na mesma temperatura.

As formulações em aerossol dosadas foram preparadas em um vasilhame de vidro revestido PET e amolgadas com uma válvula dosada (contendo um tubo imerso). Dez ativações de cada vasilhame foram ativadas para desperdício a fim de priorizar o bocal para que a aplicação fosse perfeita. O vasilhame foi então pesado. Cinco atuações foram aplicadas ao compartimento doador de cada célula e o vasilhame foi pesado novamente para determinar a quantidade da formulação ativada. A solução de etanol saturada foi constituída e 1ml colocado no

compartimento doador das células de Franz. Todas as células de Franz foram deixadas sem absorção no estudo.

Estudo sobre a estabilidade do fármaco

O etanol foi acidificado pelo gotejamento de ácido hidrolórico (HCl, 1 M) até um pH de aproximadamente 3,5 ser alcançado. As formulações foram preparadas pela pesagem sequencial de BMV, seguida por excipientes e etanol em cada vasilhame. Os vasilhames foram agitados por 16 horas antes da adição de HFA (tabela 15). As formulações foram armazenadas a 25°C e as amostras removidas no instante onde t=0 e t=4 semanas usando um dispositivo interno. A concentração de fármaco em cada uma das preparações foi avaliada pela extração do etanol anteriormente de ser analisada pelo HPLC. A concentração do fármaco foi comparada à concentração teórica cedida por uma formulação homogênea para calcular a porcentagem relativa de fármaco nas formulações.

TABELA 15:

Composições de formulações para que analise a estabilidade da formulação em aerossol dosada. BMV (beta-metasona valerato),

IPA (álcool isopropil) e HFA.

Formulação	BMV	IPA	Etanol pH 3,5	Copovidona S-630	HFA
BMV com etanol	0,05%		10,00%		89,95%
BMV com	0,05%	10,00%	-	3,00%	86,96%

IPA					
BMV com etanol acidificado	0,05%	-	10,00%	3,00%	86,95%

Construção do diagrama da fase de BMV

As formulações foram preparadas pela pesagem sequencial do fármaco seguida pelos excipientes restantes em um vasilhame de vidro PET com 10ml. Uma barra magnética de agitação foi adicionada e as formulações foram amolgados com uma válvula de 100µl. As formulações foram deixadas em agitação por aproximadamente 16 horas em temperatura ambiente, antes da adição de HFA, e então agitadas por mais 8 horas antes da avaliação de solubilidade visual.

10 O efeito do polímero na taxa de liberação de beta-metasona di-propionato

As formulações foram preparadas pela pesagem sequencial de beta-metasona di-propionato (BMDP), excipientes e etanol em u vasilhame de vidro revestido de 10ml. Um seguidor magnético revestido por PTFE foi adicionado a cada vasilhame e selado com uma válvula de crimpagem no topo. O BDMP e o excipiente foram deixados para hidratação no etanol enquanto estava sendo vigorosamente agitado em um agitador de mesa, em uma temperatura ambiente, por aproximadamente 12h.

Em seguida, a quantidade requerida de HFA foi adicionada às formulações deixadas em agitação por mais uma hora (tabela 16).

TABELA 16:

- 5 Composições de formulações preparadas a fim de analisar-se o efeito do polímero na taxa de liberação do beta-metasona di-propionato de uma solução supersaturada.

Formulação	% Excipiente/Ativo					
	BMDP	PVP K90	Co-Povidona S-630	Eudragit RSPO	Etanol	HFA
Pulverizador X	0,050	2,208			8,00	89,742
Pulverizador Y	0,050	-	2,304	-	4,000	93,646
Pulverizador Z	0,050	1,434	-	1,434	7,500	89,583

- O produto comercial selecionado como um comparador (controle) para os estudos de liberação foi o creme
- 10 Diprosone ® (0,064% p/p, equivalente a 0,05% p/p de beta-metasona).

- O fluido receptor foi preparado através da dissolução de uma quantidade de Brij 98 conhecida em um PBS, seguida da adição de etanol. A composição final do fluido
- 15 receptor foi de 2% de Brij 98, 78% de PBS e de 20% etanol. Uma membrana sintética (uma membrana de acetato de celulose regenerado com um peso molecular no valor de corte de 12 a 14.000Da) foi montada entre o compartimento doador e o

compartimento receptor da célula de Franz. As células de Franz individualmente calibradas foram utilizadas, onde cada célula tem uma área de superfície média e um volume de aproximadamente, 2cm² e 11ml, respectivamente. Antes da utilização, a membrana foi aquecida em água deionizada à 60°C por uma hora e limpa com água deionizada antes da montagem na célula de Franz. As células de Franz foram preenchidas com fluido receptor e agitadas continuamente utilizando o seguidor magnético revestido com PTFE, controlado por uma placa magnética de agitação submersível e mantido à 32°C. A quantidade de formulação requerida (aerossol dosado ou controle) foi aplicada ao compartimento de doação, como fora descrito. Segundo as aplicações de formulações, o fluido receptor (500µl) foi removido braço de amostragem em cada ponto em tempo de amostra e analisado pelo HLPC. Depois de cada amostra se removida, um volume igual de fluido receptor pré-aquecido foi recolocado. Os pontos em tempo foram de 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 3; 4 e 5 horas. Foram executadas quatro ou cinco repetições de cada uma das formulações.

Para cada câmara doadora da célula de Franz, um total de cinquenta ativações de formulação de aerossol dosada foram adicionadas. O peso do creme Diprosone® adicionado, tal que a quantidade de BMDP adicionada foi idêntica à quantidade dele em 50 ativações das formulações em aspersão.

As formulações foram preparadas por adição à quantidade requerida do etanol (20% w/w), ativo (BDP 1,76%) e agentes antinucleantes/plastificadores em um vasilhame de vidro revestido com PET. Um agitador magnético foi inserido no vasilhame e no vasilhame/válvula ondulada (o). O conteúdo do vasilhame foi deixado para mistura durante a noite em temperatura ambiente para assegurar uma hidratação completa dos agentes. A partir disso, o HFA 134^a foi adicionado (76,48) no vasilhame ondulado, deixando-o então em mistura por 8 horas.

Uma peça de papel de filtro foi presa na disposição vertical. Uma régua foi posicionada perpendicularmente ao lado plano do papel de filtro e o papel de filtro, dessa forma, considerado com 0 mm. A formulação foi posicionada em uma distância configurada a partir do papel de filtro com o ativador de frente ao papel. Uma das mãos foi usada para segurar o vasilhame de formulação firmemente na bancada, enquanto a outra mão executava a dosagem. Após a aspersão de um número de ativações pré-determinadas, o filtro de papel foi rapidamente removido, posicionado na bancada e o ponto molhado da película foi esboçado com uma caneta à tinta antes que a evaporação ocorresse. Essa ação foi classificada em uma etiqueta e então deixada para secar. A imagem foi foto-copiada para se medir os diâmetros e as imagens originais no papel de filtro foram salvas separadamente. Um ativador fresco foi utilizado para cada teste e pesado antes e depois da ativação. A

discrepância nos pesos foi usada para computar na formulação que foi unida ao ativador depois de ser ativada no vasilhame.

Três índices foram usados para avaliar o formato do filme. O menor diâmetro ($D_{\text{mín}}$) e o maior diâmetro ($D_{\text{máx}}$) foram medidos manualmente em aumentos por mm. Uma média dessas duas medidas ($D_{\text{média}}$) foi usada para calcular a área assumindo um círculo perfeito (Equação 1).

$$\text{Área} = \pi \left(\frac{D_{\text{média}}}{2} \right)^2 \quad \text{Equação 1}$$

Permeação da Pele Humana

As formulações foram preparadas por adição da quantidade requerida de etanol, agentes antinucleantes/plastificadores nos vasilhames de vidro revestidos de PET transparente (Tabela 17). Um misturador magnético foi inserido no vasilhame e no vasilhame/válvula ondulada (o). O conteúdo do vasilhame foi deixado para mistura durante a noite em temperatura ambiente para assegurar uma hidratação completa dos agentes. A partir disso, quando for aplicável, o HFA 134^a foi adicionado no vasilhame ondulado, deixando o conteúdo então, a ser misturado durante 8 horas.

TABELA 17

A composição das formulações preparada para ser aplicada nos estudos de permeação da pele:

Formulação	% Excipiente/Ativa			
	BMV	PVP K90	Etanol	HFA
MDA	0,09	2,61	10,0	87,3
Gel	0,7	20,6	78,7	-

O *Estrato córneo* foi isolado de uma amostra de pele humana congelada usando um protocolo padrão. A pele preparada foi posta em um suporte do filtro e instalada na seção de recebimento de uma célula de Franz. O compartimento de
5 doação foi então, fixado no topo do compartimento de recebimento e preso, usando Parafilm. Uma pulga magnética e um fluido de recebimento termoeletricamente regulado (90:10 Tampão de Acetato pH=4,5:EtOH) foram adicionados a cada célula de Franz. Essas células foram postas em banho, a 37°C,
10 permitindo-se o equilíbrio e após algumas horas, uma amostra em branco foi tirada de cada célula. A integridade de cada célula foi determinada via inversão e uma quantidade apropriada de formulações foi aplicada na câmara de doação da célula Franz. Em pontos adequados, uma amostra de 200 μ foi removida
15 com uma seringa de 1mL. As amostras foram mantidas em temperatura ambiente até a análise HPLC. O BMV mostrou ser estável no sistema durante 72 horas nas temperaturas de 4°C e 37°C.

EXEMPLO 12:

Definição de um sistema supersaturado

A liberação do BMV sobre um período de 24 horas através da membrana de celulose porosa regenerada demonstrou que a concentração do fármaco nas formulações teve um efeito considerável em ambas as quantidades totais do BMV liberado e a taxa na qual ele foi liberado (Figura 13). A Figura 13 mostra a quantidade de meio cumulativo do BMV liberado por área de unidade ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sobre $t=0,25 - 24$ horas de todas as formulações investigadas, meio $\pm$ SE ($n=3-5$). A quantidade do meio cumulativo do BMV liberado após 24 horas a partir de um BMV de 0,013%, uma formulação do BMV de 0,500% e 1,00% foi incluída para ser $35,11 \pm 8,94 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $165,67 \pm 57,06 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ e $127,47 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, respectivamente. A liberação da taxa de estabilidade do estado correspondente foi descoberta para aumentar de $18,49 \pm 2,68$, a $42,20 \pm 14,52$, a $60,10 \pm 6,15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para as formulações BMV 0,013%, 0,500% e 1,00%, respectivamente (Tabela 18).

De acordo com a Lei Fick de difusão, a taxa na qual o composto passa de um veículo para outro através de uma membrana simples não é diretamente relacionada à sua concentração mas sim, a atividade termodinâmica do composto no veículo do qual ele é difundido. A atividade termodinâmica de um composto na solução é proporcional ao seu grau de saturação. A atividade termodinâmica máxima de um composto em um dado solvente é de 1 e é alcançada por meio da saturação do solvente

com o composto, por exemplo, ao dissolver a quantidade máxima no solvente. Nesse exemplo, a taxa na qual o BMV difunde-se através da membrana, quando saturado no etanol, foi de $23,87 \pm 10,81 \mu\text{cm}^2$ e isso representa a taxa de difusão do BMV, quando saturado, por exemplo, na atividade termodinâmica de 1. Surpreendentemente, quando o BMV foi aplicado na membrana, por meio do uso da formulação da aspersão nova em uma concentração saturada (1,00% BMV) a taxa de liberação (as graduações iniciais mostradas na Figura 13^a) foi 2,5 vezes maior que a solução de etanol saturada. Quando aplicada usando BMV 0,500% e BMV 0,013%, a taxa de liberação inicial não foi significativamente diferente ($p < 0,05$, ANOVA) se comparada com o sistema de etanol. Esses resultados ilustram que o BMV é presente como um sistema supersaturado 2,5 vezes maior na membrana, após a aplicação a partir da formulação inicialmente formada. Quando o BMV foi formulado de 10% a 50% de sua concentração totalmente saturada, ele gerava uma solução saturada e mediante aplicação na membrana liberava o fármaco a uma taxa equivalente àquela solução de etanol saturada.

O aumento dramático no fluxo das novas formulações parece ser como um resultado de interação entre o solvente de evaporação instantânea HFA e o co-solvente que gera uma formulação altamente supersaturada na superfície da membrana. Esse efeito ocorre quando o fármaco é incluído em >

50% da sua concentração saturada total na mistura do HFA/etanol. A capacidade que esta nova formulação abordada tem para permanecer armazenada como sistemas saturados antes da aplicação e para gerar um estado altamente saturado mediante aplicação é amplamente vantajosa para entregar o fármaco na forma tópica.

TABELA 18

Sumário da de fluxo de estado estável das formulações

contém concentrações equivalentes de etanol e co-

10 povidona, menos concentrações de HFA e BMV 0,013%,

0,0500%, 1,00%. O controle foi um BMV saturado em

solução de etanol.

Formulação	Fluxo em meio estável, média $\pm$ SE (n=3-5)
	t=0 a 0,75h
0,013% BMV (n=5)	18,49 $\pm$ 2,68
0,500%BMV (n=4)	42,20 $\pm$ 14,52
1,00%BMV (n=3)	60,10 $\pm$ 6,15
BMV em Etanol saturado (n=4)	23,87 $\pm$ 10,81

EXEMPLO 13:

Estabilidade do fármaco em uma dose de aerossol supersaturada

15 medida (em metros)

Sob armazenagem em uma mistura de etanol/HFA por quatro semanas, uma proporção significativa do

BMV originalmente incluído, parece ter sido perdido, aparentemente devido à degradação química (Tabela 19). No entanto, quando o etanol acidificado foi usado como o co-solvente na formulação, não houve uma diferença significativa ($p < 0,05$, ANOVA) no BMV recuperado das formulações após quatro semanas, em comparação com aquela da iniciação do estudo. A inclusão do fármaco em uma mistura de álcool HFA/isopropil direcionou-se para uma pequena, mas não significativa redução ($p > 0,05$, ANOVA) na concentração relativa do BMV.

TABELA 19:

Sumário da das concentrações BMV na formulação do aspersão nova após quatro semanas de armazenagem em temperatura ambiente, usando etanol (BMV Cont), álcool isopropil (BMVIPA) e etanol acidificado (BMVeth3,5)
 $n=3$ meio $\pm$ SD.

Formulação	Concentração relativa do fármaco 0 semanas (%)	Concentração relativa do fármaco 4 semanas (%)
BMV Cont	$77,66 \pm 3,62$	$63,39 \pm 6,09$
BMVIPA	$95,59 \pm 1,41$	$92,57 \pm 1,14$
BMVeth3.5	$98,45 \pm 1,67$	$93,64 \pm 5,54$

EXEMPLO 14:

A produção de aerossol dosado com ácido salicílico

A Figura 14 é um diagrama de fase ternária de 2% de ácido salicílico em várias composições excipientes. O ácido salicílico foi solubilizado em uma mistura de etanol, hidrofluoroalcano com co-povidina S-630. O diagrama de fase ternária indica que um sistema saturado esteve disponível para ser formado com 2% de ácido salicílico e 83% de HFA por simples variação de nível do etanol na formulação (Figura 14).

EXEMPLO 15:

O efeito do polímero na taxa de liberação do dipropionato de

10 beclometazona

A Figura 15 mostra uma quantidade cumulativa de meio BMDP liberada por área de unidade ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sobre $t=0,25 - 5\text{h}$ desde as três formulações da aspersão nova contendo pirrolidona de polivinil (Spray X, PVP K90), co-
 15 povodina (Spray Y) e de Eudrgit e PVP (Spray Z) comparado com uma diprosona comparadora comercial, meio $\pm$ -SE ($n=3-5$). Sem levar em consideração, se a pirrolidona de polivinil (Spray X, PVP K90) ou co-
 20 povidona (Spray Y) foi usada nas formulações de aspersões saturadas, elas geram uma taxa de liberação muito similar do BMDP, liberada após um período de 5h (Figura 15). Contudo, a quantidade cumulativa do BMDP liberado após 5 horas por Spray Z(Eudragit e PVP) foi significativamente menor ($p<0,05$, ANOVA) em $0,949 \pm 0,176 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Todas as formulações de spray novo exibiram uma liberação ($p < 0,05$, ANOVA) significativamente maior do BDP comparadas ao creme comercial (Diprosone) onde a quantidade cumulativa do BDP liberada após 5 horas foi incluído para ser $0,062 \pm 0,011 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

EXEMPLO 16:

Produção aerossol dosado para peróxido de benzoíla saturado

A Figura 16 é um diagrama de fase ternária de peróxido de benzoíla em várias composições excipientes. O peróxido de benzoíla (BPO) foi solubilizado em um etanol, mistura de hidrofluoroalcano com PVP K90. O diagrama ternário indica que um sistema saturado pode ser formado com 1% de BPO e 98% de HFA usando 10% de etanol na formulação (Figura 16).

EXEMPLO 17:

Efeito de distância de aspersão na formação da película

Com o objetivo de avaliar quais os efeitos que a distância entre a formulação e o local preferido para dispor a película que tinha essas características, um único disparo da formulação da aspersão foi ativado em diferentes distâncias configuradas a partir da sua superfície alvo (Figura 17).

A Figura 17 mostra o efeito na área da película pela variação da distância da formulação a partir do papel de filtro. Os dados derivados de uma única

ativação de 20% da formulação EtOH 1:1 PVP K90: BDP, quer dizer, um desvio padrão de $\pm$ (n=4).

Uma diminuição geral na área da película como a distância entre a formulação e o papel de filtro diminuído foi observado. A redução em variedade do filme como a distância da aspersão sugere que a distância mais adequada fosse aproximadamente > 6 cm.

EXEMPLO 18:

Efeito do número de aspersões sobre a formação da película

10 A área do filme gerada pela formulação da nova aspersão aumentada como o número de ativações foi aumentado (Figura 18). A variabilidade da dosagem também diminuiu de acordo com o número de ativações que também diminuiu.

15 A Figura 18 mostra o efeito na área do filme com o aumento no número de ativações da formulação. A distância da formulação a partir do papel de filtro foi mantida constante em 4 cm e a formulação de 20% EtOH 1:1 PVP K90: BDP foi usada, meio $\pm$ SD (n=4).

20 A redução na variabilidade do filme como o número de ativação foi aumentado, sugerindo que o número adequado de ativações fosse 2 ou maior.

EXEMPLO 19:

Permeação do fármaco através da pele humana

A quantidade de BDP que se permeou através do Estrato córneo humana foi significativamente maior ($p < 0,05$, ANOVA) usando a formulação da aspersão inusitada após 5 horas em comparação com o gel (Figura 19). Embora a formulação do gel tenha continuado a liberar após 5 horas, a formulação nova não foi liberada e a concentração do fármaco no fluido de recebimento continuou constante.

A Figura 19 mostra a quantidade do meio acumulativo do BMV que permeou-se através da área de unidade Estrato córneo per ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante $t = 0,25 - 7$ horas a partir da formulação de uma nova aspersão (MDA) comparada a um gel (gel BMV) compreendendo excipientes similares, exceto pela inclusão de um propelante de hidrofluoroalcano, meio $\pm$ SE ($n = 6-8$).

As diferenças entre a difusão do BMV a partir do gel e as formulações da aspersão ilustram que a inclusão do HFA na formulação da nova aspersão é fundamental para permitir que a permeação aumentada do agente ativo entre em contato com a pele.

EXEMPLO 20: formulações exemplificativas

TABELA 20: Formulações de Placebo

Formulação	Composição (Teórica) %							
	PVP K90	PVA 40% hidrolisado	Eudragit RSPO	Copovidona S-630	Poloxâmero 407	H2O	Etanol	HFA
7	1,000%	-	-	-	-	-	10,000%	89,000%
18	2,610%	-	-	-	-	-	20,000%	77,390%
20	0,468%	-	-	0,467	-	-	15,000%	84,065%
22	-	-	-	2,000	-	-	10,000%	88,000%
27	0,468%	0,467	-	-	-	0,50%	15,000%	83,865%
29	0,468%	0,467	-	-	-	1,00%	15,000%	83,065%
36	0,500%	-	0,500%	-	-	-	10,000%	89,000%
39	0,500%	-	-	-	0,500%	-	10,000%	89,000%

TABELA 21

Composições de Formulações de BMV MedSpray propostas com fins de estudo da estabilidade formulações exemplificativas

Formulação	Composição (Teórica)%					
	BMV	Copovidona S630	PVP K90	Eudragit RSPO	Etanol	IPA
F7 v26	0,0294	-	1,7995	-	8,7974	-
F22 v41	0,0294	1,1247	-	-	4,9485	-
F36 v26	0,0294	-	1,5183	1,5183	8,7974	-
F22 IPA v34	0,0294	1,3496	-	-	-	6,5981
						92,0229

TABELA 22

Composições de Formulações para Aspersão com fins de estudo da estabilidade

Formulação	Composição (Teórica)%					
	SA	PVP K25	Eudragit RSPO	Copovidona- S-630	Etanol	HFA
F 14 ai	2,000	-	1,764	-	9,702	86,534
F 22 at	2,000	-	-	2,558	15,631	79,811
F 57 ab	2,000	1,985	-	-	19,404	76,612
F 58 ad	2,000	1,294	1,294	-	19,404	76,009

TABELA 23

Formulações para Aspersão de BDP para estudos sobre a liberação

Formulação	Composição (Teórica)%				
	BDP	PVP K90	Copovidona S-630	Eudragit RSPO	Etanol
F7 BDP	0,050	2,208	-	-	8,500
F22 BDP	0,050	-	1,920	-	4,00
F36 BDP	0,050	1,340	-	1,340	8,000
					89,242
					94,03
					89,270

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica capaz de formar uma película quando ministrada na forma tópica, sendo que a dita formulação é caracterizada pelo fato de compreender uma
5 preparação de um farmacêutico, um solvente para ela, um agente formador de película e um propelente, sendo que a formulação é monofásica e farmacêutica e está presente nela a uma quantidade substancialmente saturante, mediante condições de uso.

2. Formulação, de acordo com a
10 reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o farmacêutico está presente a uma saturação de, ao menos, 80%.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o farmacêutico está presente a uma saturação de, ao menos, 90%.

15 4. Formulação, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o farmacêutico está presente a uma saturação de, ao menos, 95%.

5. Formulação, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o farmacêutico está
20 presente, ou quase, a uma saturação de, ao menos, 100%.

6. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de compreender um agente antinucleante.

7. Formulação, de acordo com a
25 reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o agente

antinucleante é selecionado a partir do grupo que consiste em: PVA, metil-celulose, etil-celulose, hidróxi-propil-metil-celulose, hidróxi-propil-celulose, glicol-ésteres, ácido poliacrílico e seus derivados.

5 8. Formulação, de acordo com qualquer
reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o
farmacêutico é selecionado do grupo que consiste em:
antiprurídicos locais; anestésicos locais; antiestamínicos;
corticosteróides; preparações tópicas para psoríase; preparações
10 tópicas para acne; antibactericidas tópicos contra acne; fármacos
dermatológicos; retinóides tópicos e preparações relacionadas
para acne; demais preparações tópicas para acne; antibactericidas
tópicos; anti-fúngicos tópicos; preparações antivirais; preparações
para pequenos cortes e abrasões; preparações circulatórias
15 tópicas; anti-transpirantes heparinóides; antiinflamatórios não-
esteróides; tratamentos queratinosos actínicos; capsaicina e a
combinação desses.

9. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de ser para aplicação sobre a superfície do corpo selecionada a partir de: pele, unhas, feridas, mucosa oral, vagina, reto, ânus, nariz e dentes.

10. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o agente formador de película é selecionado a partir do grupo que consiste em poli(pirrolidona de vinila), poli(álcool de vinila), polímeros

acrílicos, copolímeros acrílicos, polímeros de metacrilato, copolímeros de metacrilato, poli(acetato de vinila), polímeros à base de celulose e copolímeros à base de celulose.

5 11. Formulação, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o componente formador de película é PVP.

12. Formulação, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o componente formador de película é PVA.

10 13. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o agente formador de película é tal que a formulação pode formar um hidrogel sobre a pele.

15 14. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o agente formador de película está presente em uma quantidade entre 0,1 e 40% p/p, inclusive.

20 15. Formulação, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o agente formador de película está presente em uma quantidade entre 0,1 e 10% p/p, inclusive.

25 16. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente formador de película está presente em uma quantidade entre 0,1 e 4% p/p, inclusive.

17. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que compreende um plastificante.

18. Formulação, de acordo com a
5 reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o plastificante é selecionado do grupo que consiste em: água, glicerol, polietileno-glicol, ácido oléico, ácido cítrico, ésteres fosfato, ésteres de ácido graxo, derivados de glicol, hidrocarbonetos e derivados de hidrocarboneto, ácido adípico/poliésteres butanodiol, óleos de
10 soja epoxidados, dietil-ftalato, dibutil-ftalato, ésteres de ácido cítrico, triacetina, parafinas cloradas e suas misturas.

19. Formulação, de acordo com a reivindicação 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que o plastificante está presente em uma quantidade entre 0,1 e 40%
15 p/p, inclusive.

20. Formulação, de acordo com a reivindicação 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que o plastificante está presente em uma quantidade entre 0,1 e 10% p/p, inclusive.

21. Formulação, de acordo com a reivindicação 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que o plastificante está presente em uma quantidade entre 0,1 e 4% p/p, inclusive.

22. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o propelente
25 consiste em um ou mais hidro-flúor-alcanos.

23. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o solvente é selecionado a partir do grupo que consiste em: água, ciclometicona, álcool benzila, propileno-glicol, polietileno-glicol, propileno-carbonato, etanol, sulfóxido dimetila, glicerina, álcool isopropila, miristato isopropila, ácido oléico e suas misturas.

24. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o solvente está presente em uma quantidade de até 40%.

25. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o solvente é selecionado a partir do grupo que consiste em: etanol e álcool isopropila.

26. Formulação, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o solvente é etanol em uma quantidade de no máximo 15% p/p.

27. Formulação, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que a quantidade de etanol é de no máximo 10% p/p.

28. Formulação, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o solvente compreende álcool benzila em uma quantidade de até 2,5% p/p.

29. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que tem um pH ajustado para intensificar a estabilidade do farmacêutico.

29. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que tem um pH ajustado para intensificar a estabilidade do farmacêutico.

5 30. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que compreende um plastificante selecionado do grupo que consiste em: polietileno-glicol, Eudragit, poli(pirrolidona de vinila) e suas combinações.

10 31. Formulação, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que compreende entre 1 e 5% p/p, inclusive de polietileno glicol.

15 32. Formulação, de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que a natureza e a concentração do componente formador de película são selecionadas de tal modo que uma película é formada substancialmente na ausência do propelente e após evaporação de uma porção do solvente.

20 33. Dispensador em aerossol, caracterizado pelo fato de que compreende um reservatório de uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente.

34. Uso de uma formulação conforme reivindicada em quaisquer das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um fármaco adequado para tratar uma condição pela aplicação de uma

quantidade eficaz do dito fármaco em uma superfície tópica do dito paciente que dele necessite.

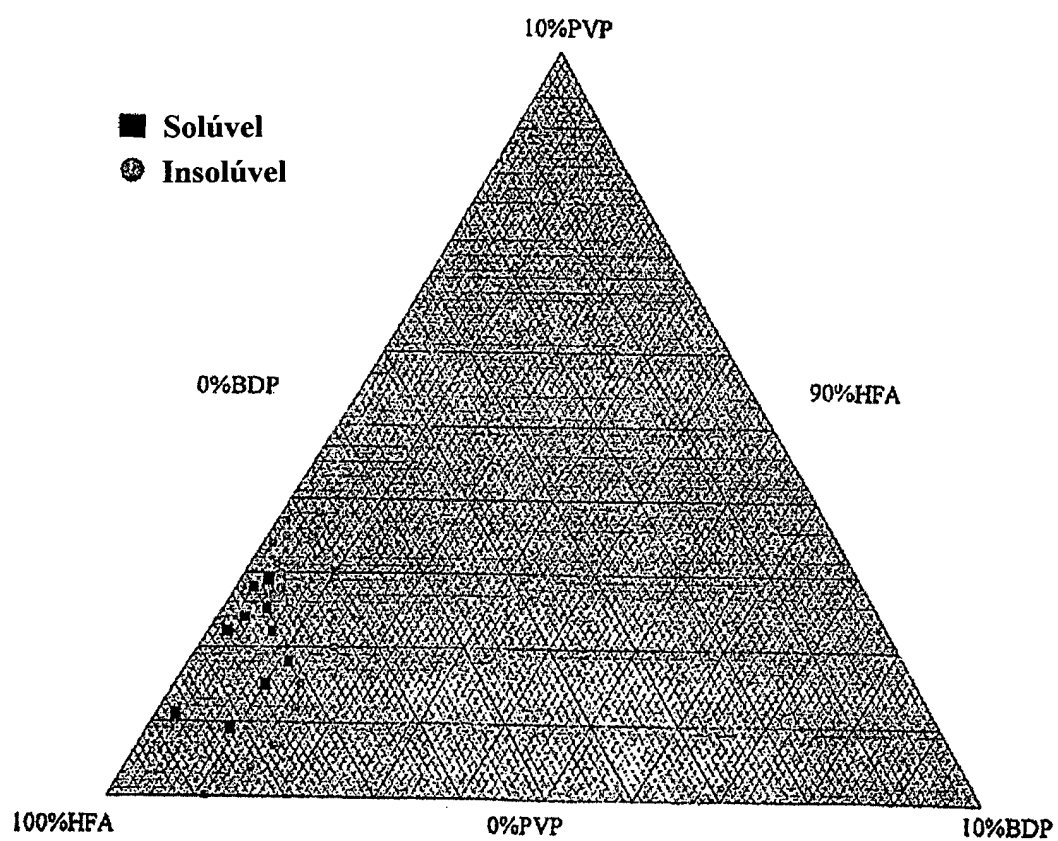


Figura 1

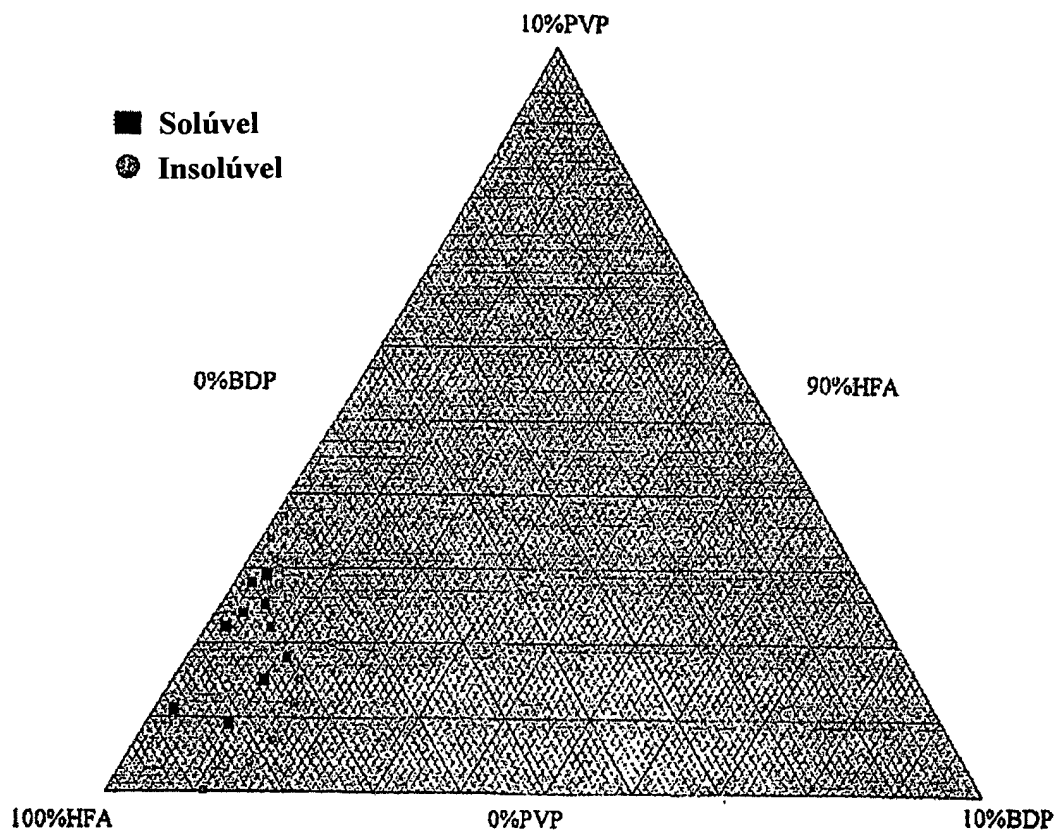


Figura 2

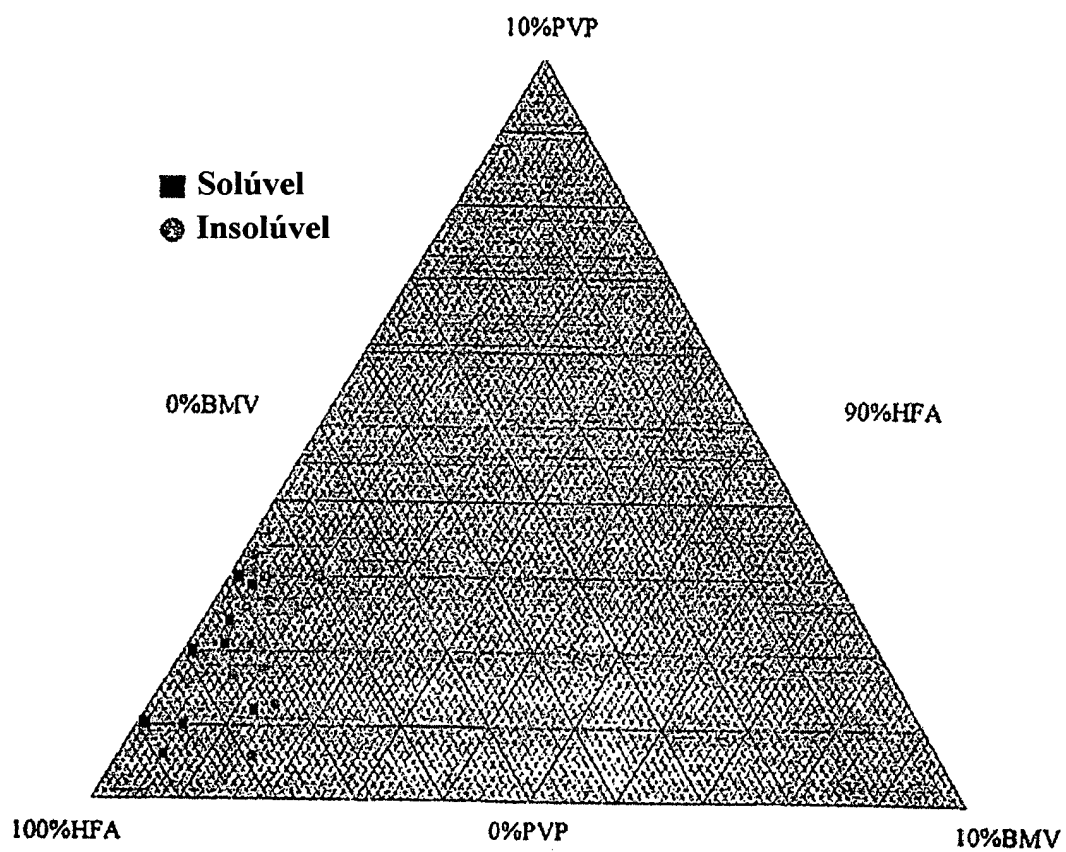


Figura 3

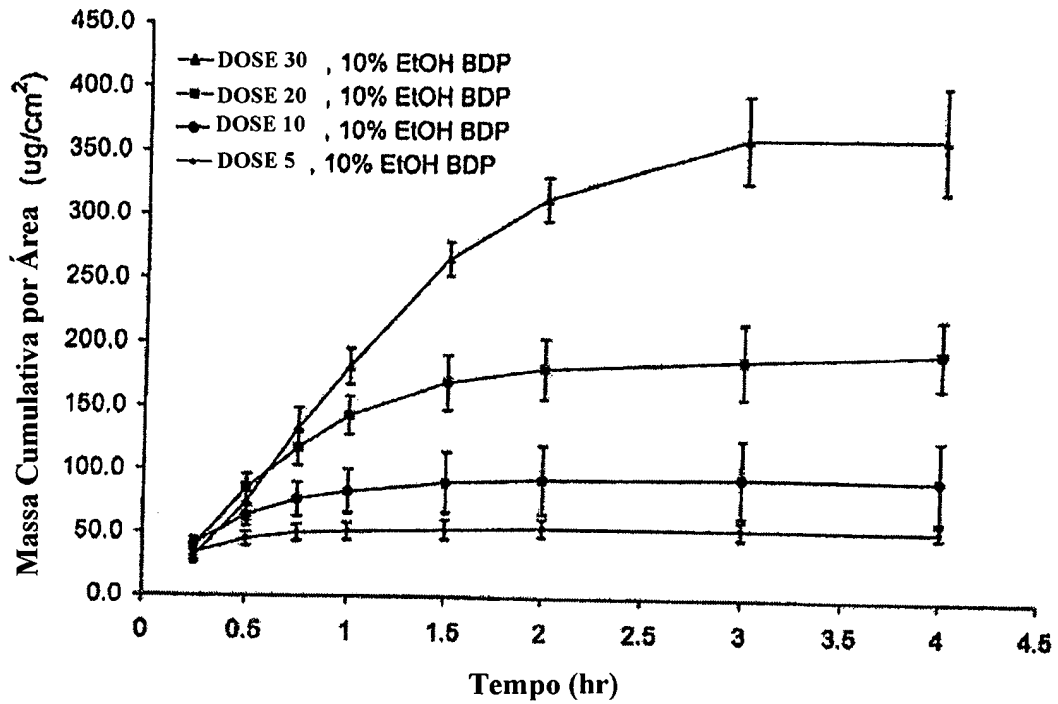


Figura 4

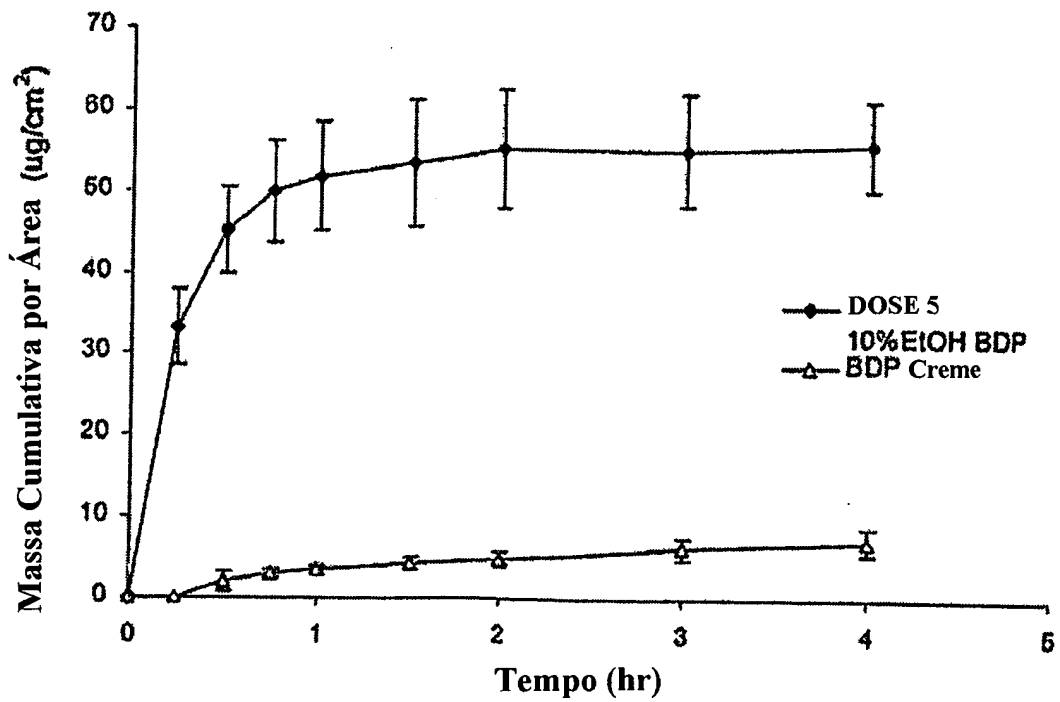


Figura 5

5/14

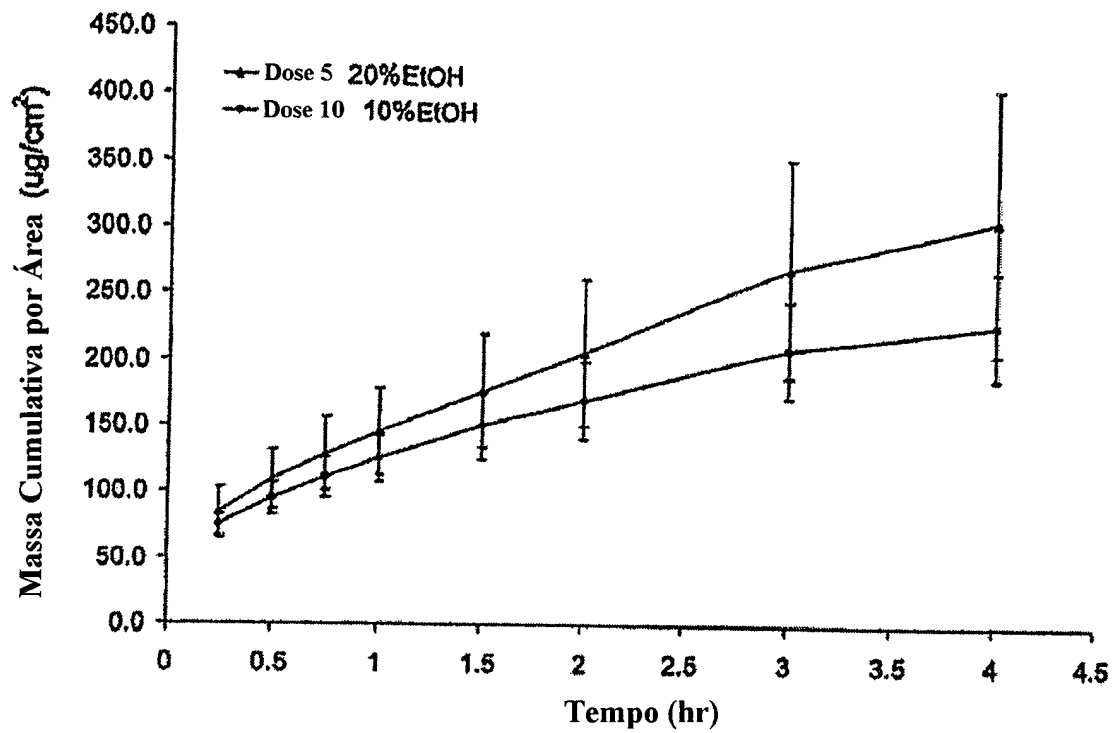


Figura 6

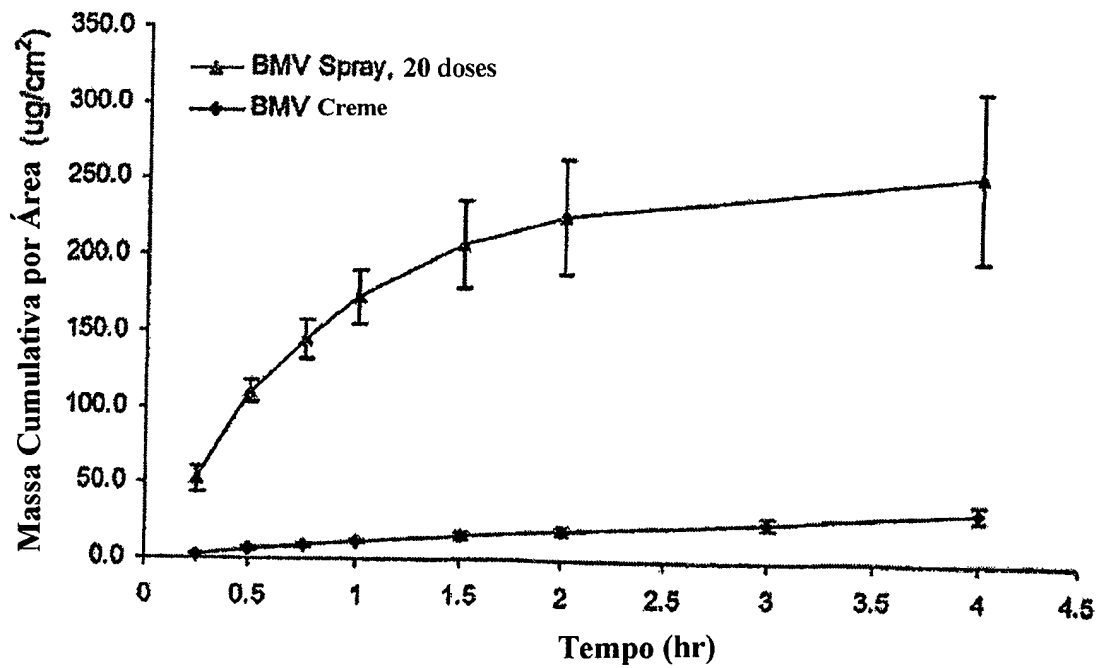


Figura 7

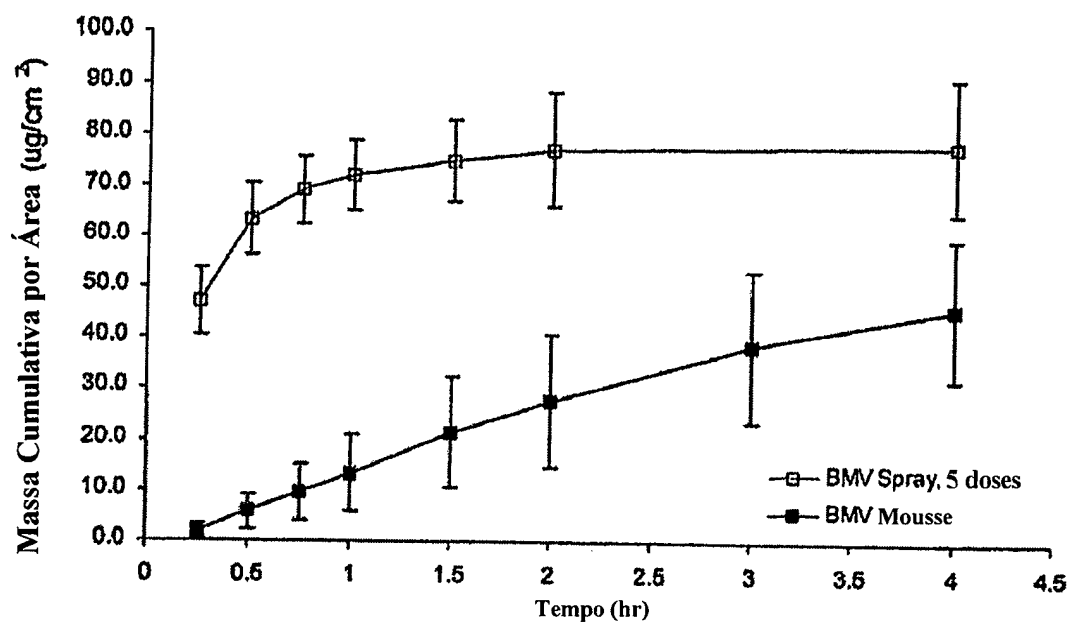


Figura 8

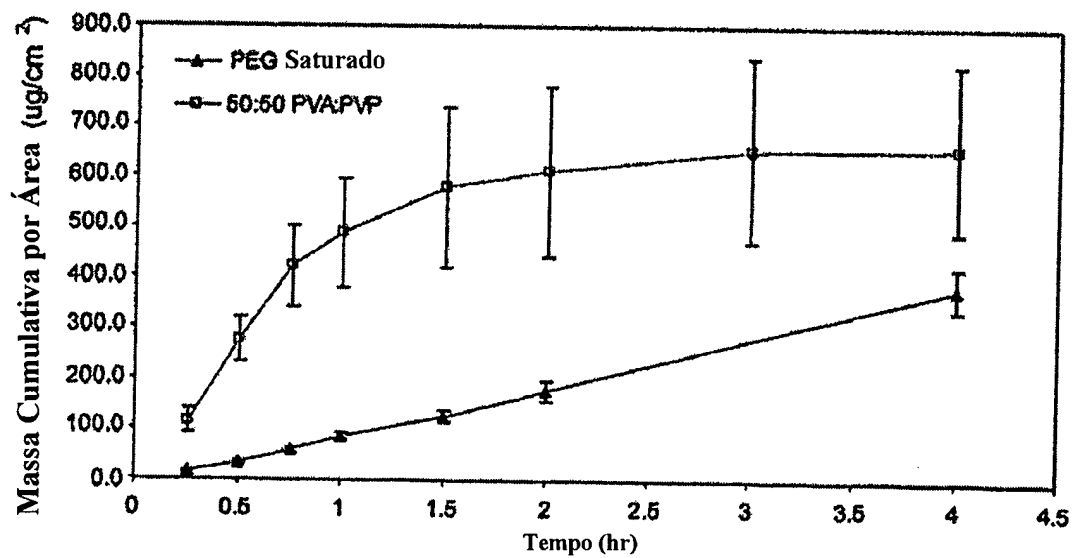


Figura 9

7/14

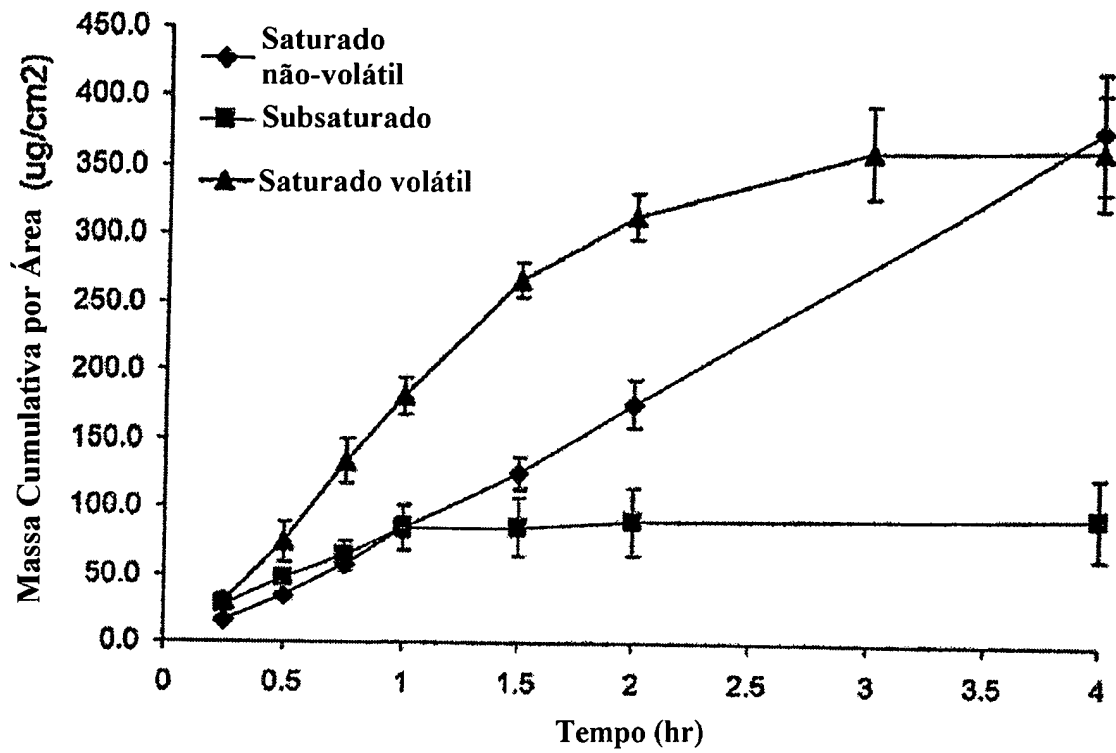


Figura 10

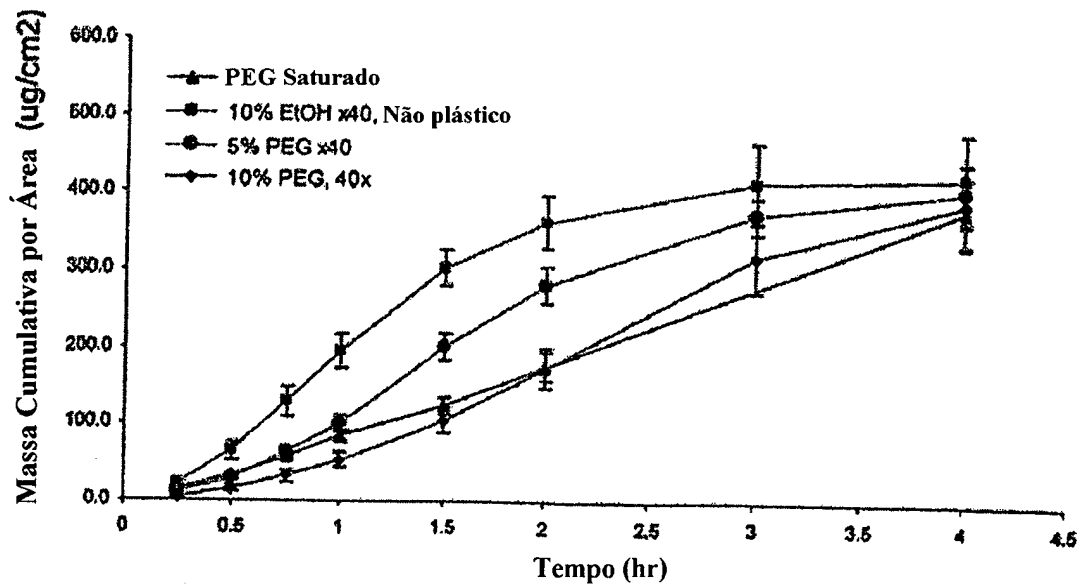


Figura 11

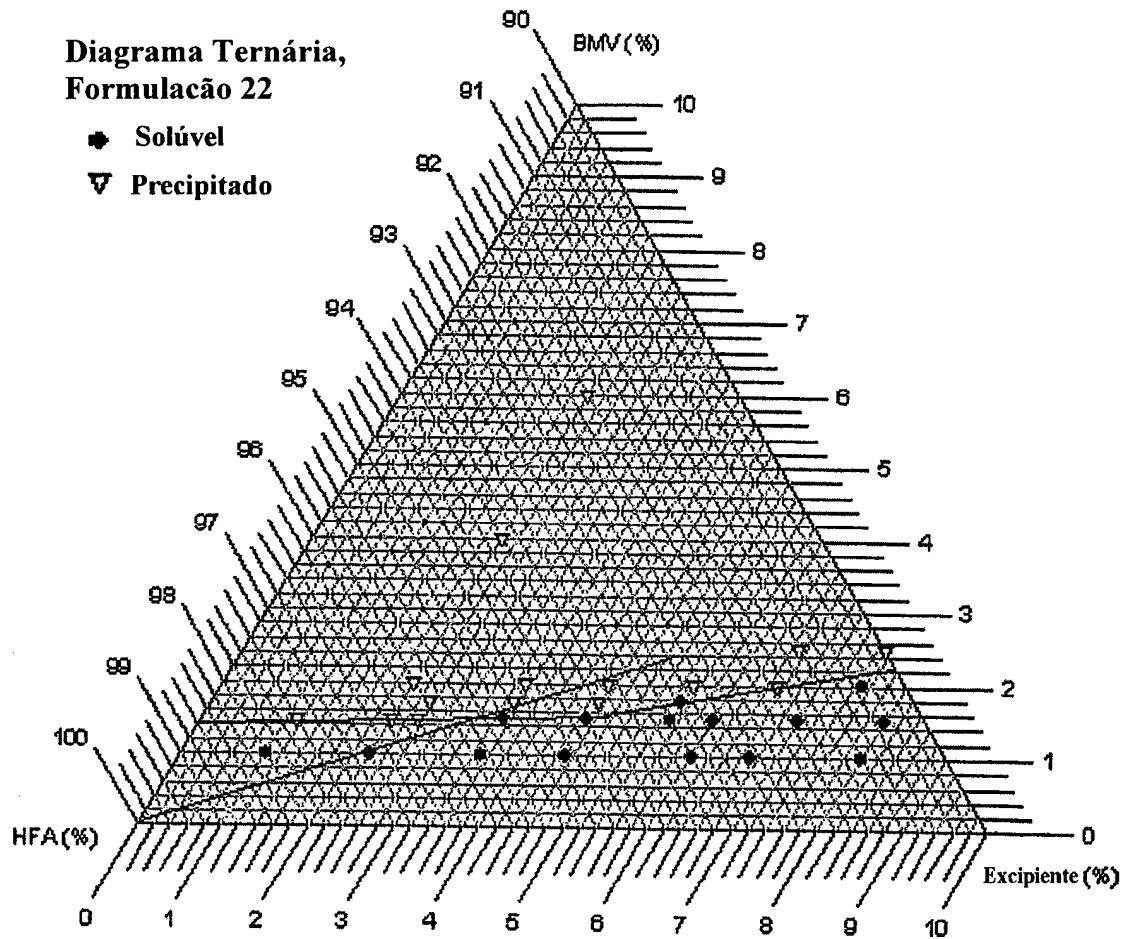


Figura 12

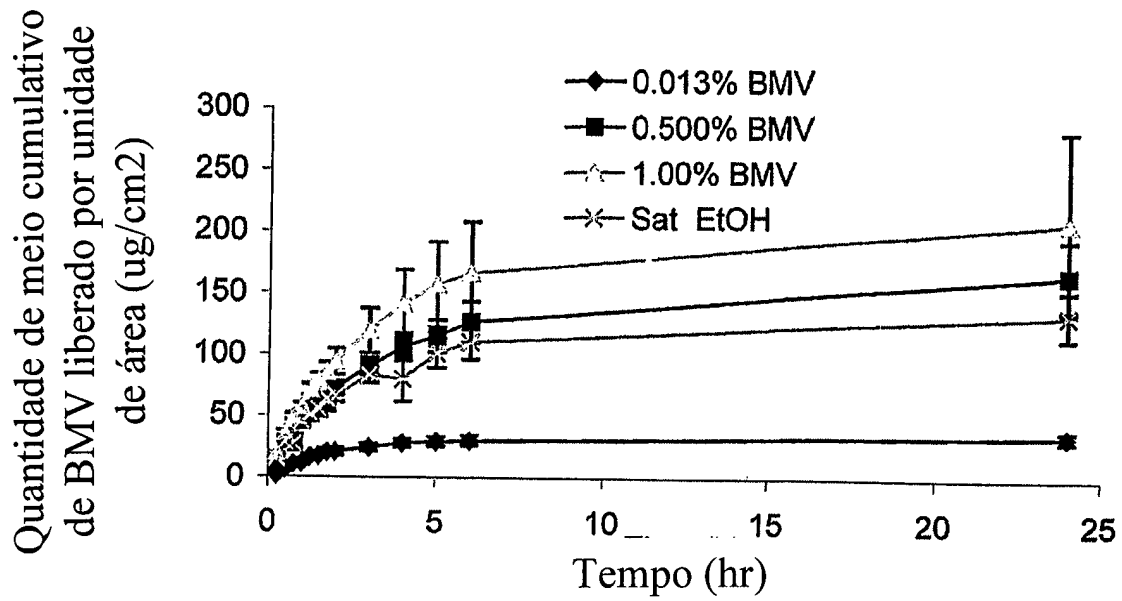
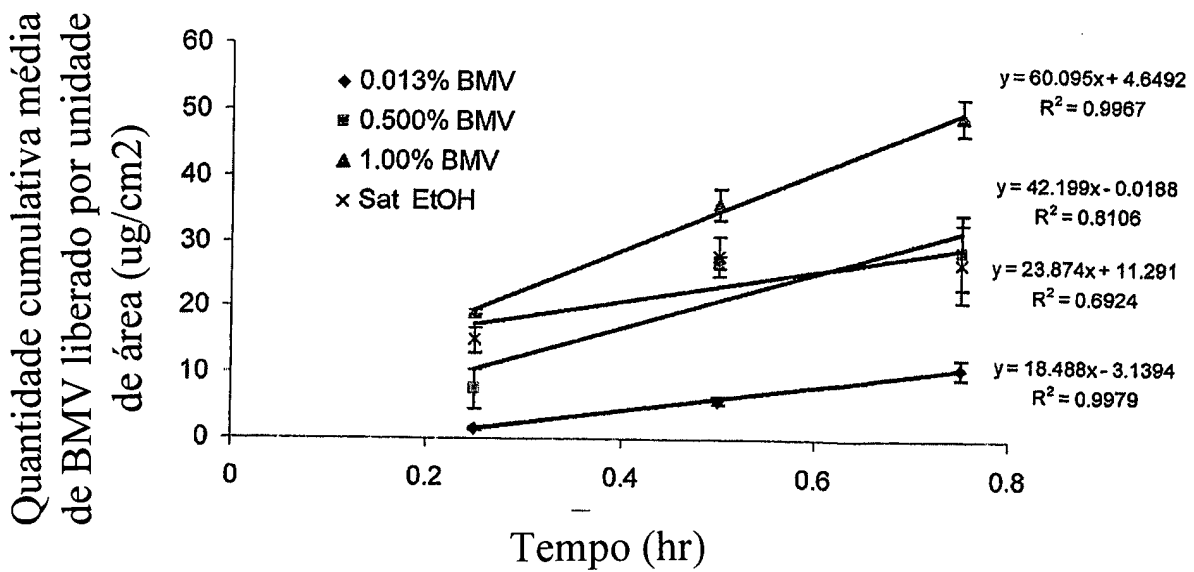


Figura 13

Figura 13^a

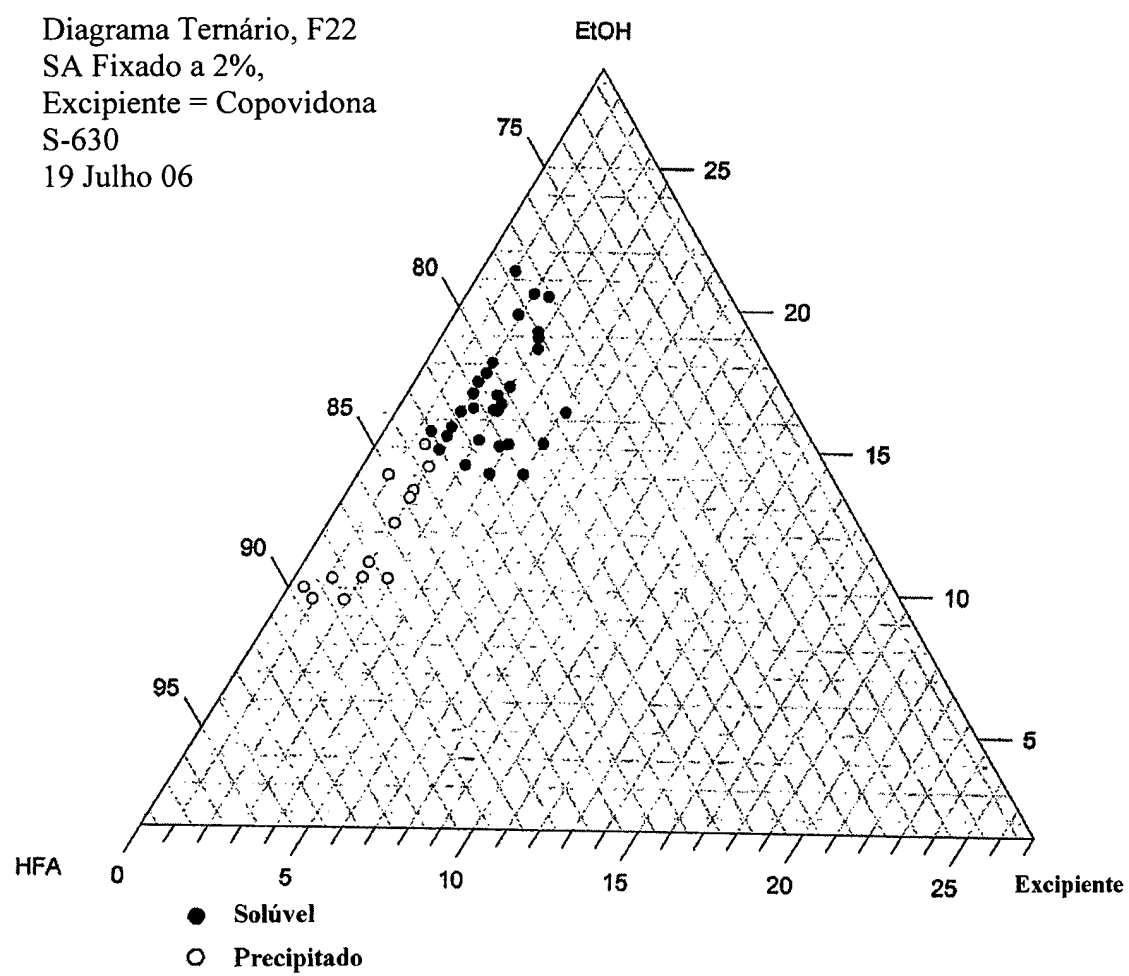


Figura 14

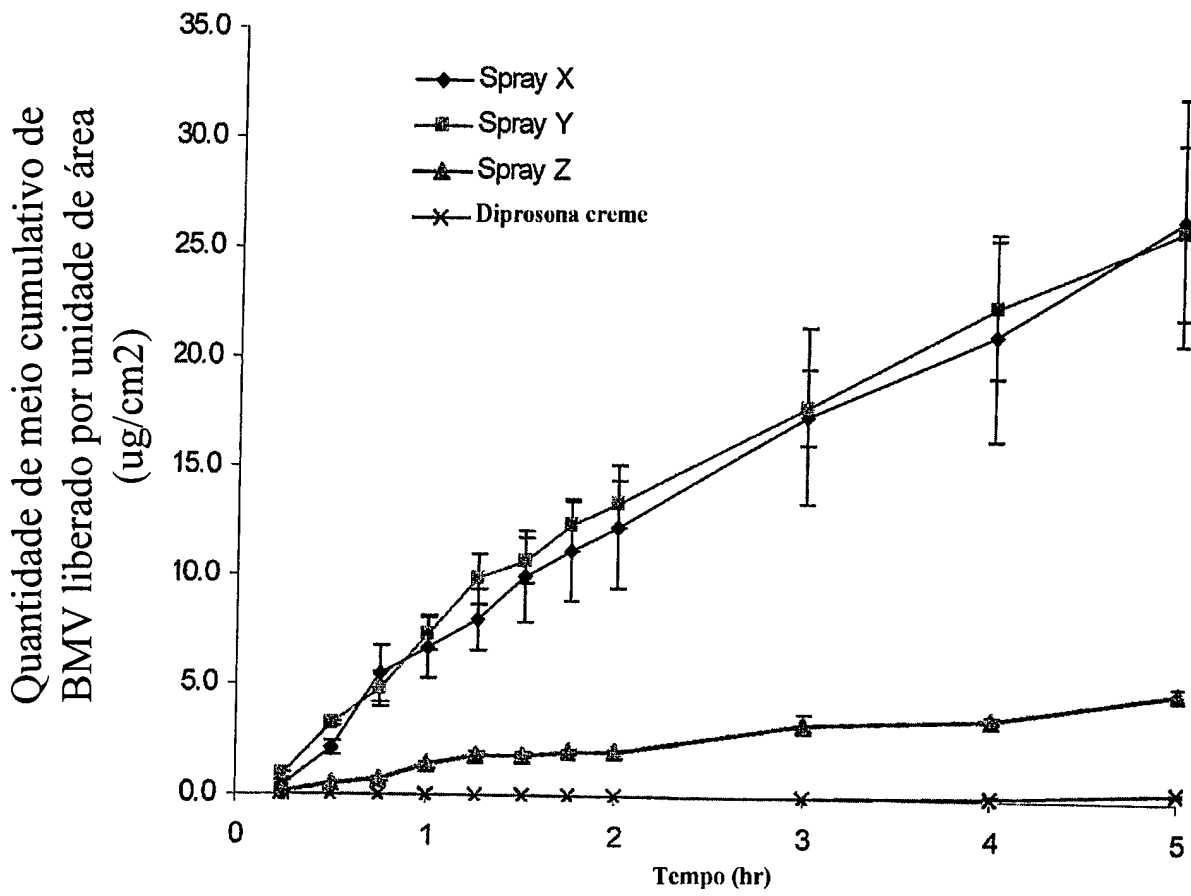


Figura 15

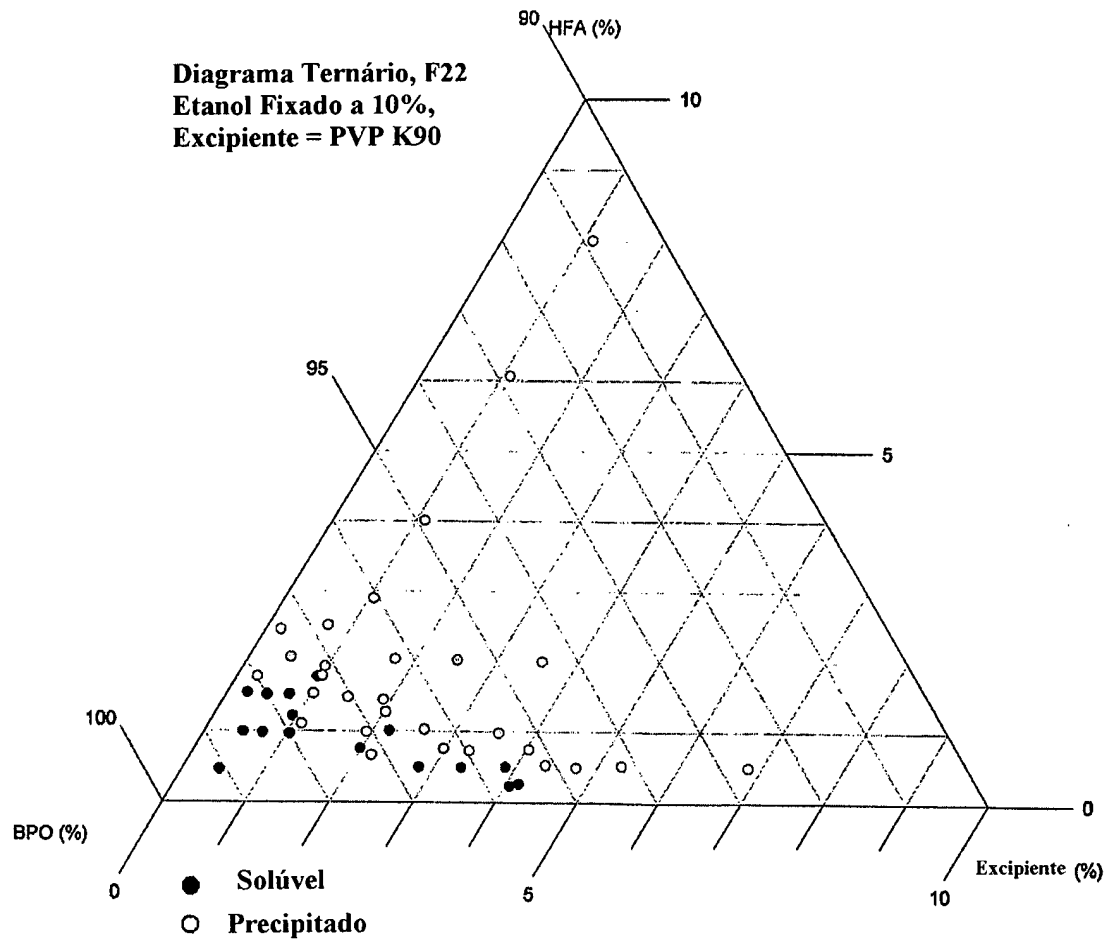


Figura 16

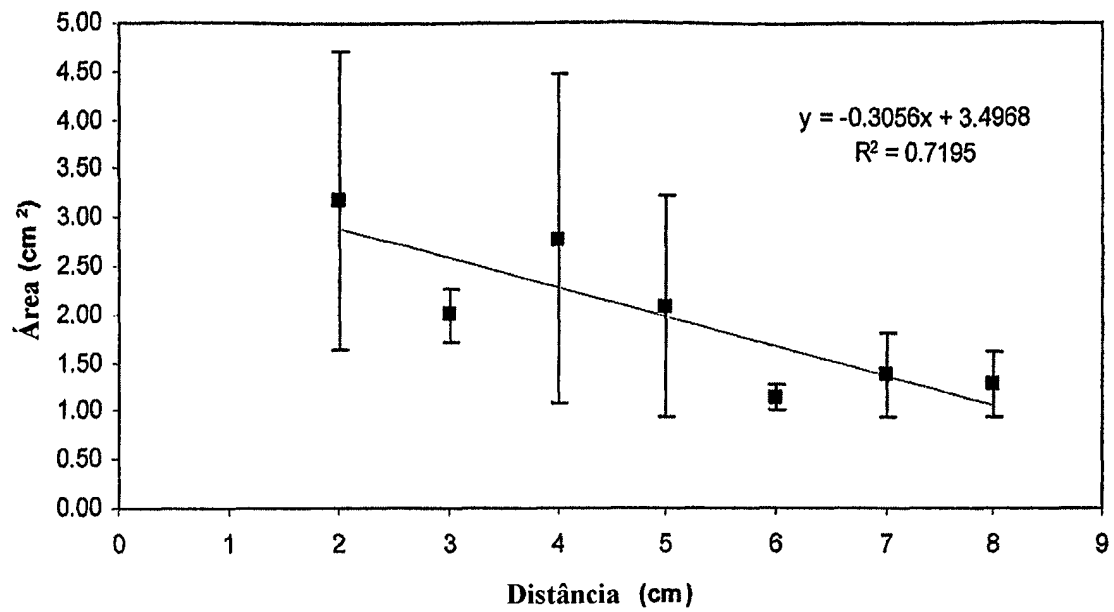


Figura 17

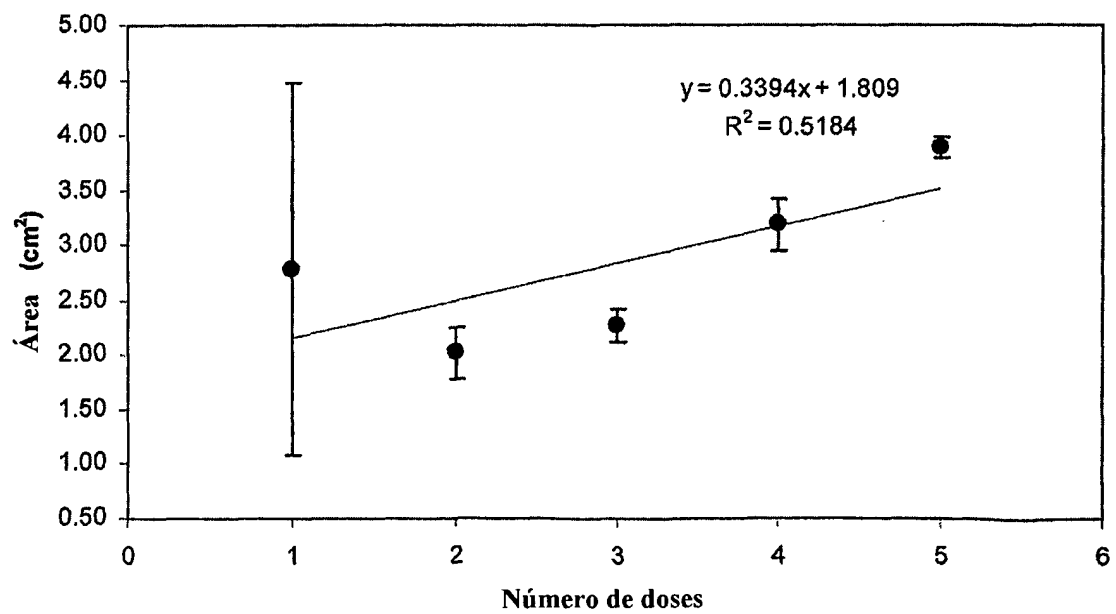
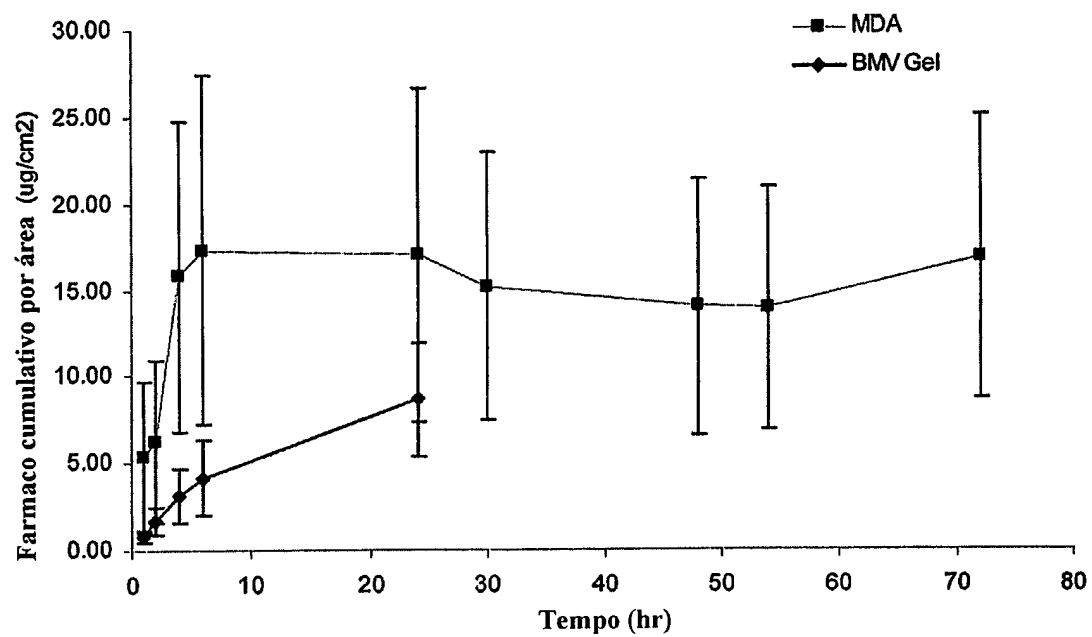


Figura 18



RESUMO

Patente de Invenção para “**FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CAPAZ DE FORMAR UMA PELÍCULA QUANDO MINISTRADA NA FORMA TÓPICA; 5 DISPENSADOR EM AEROSSOL; E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO ATRAVÉS DE UM FÁRMACO ADEQUADO PARA TRATAR DA DITA CONDIÇÃO**”.

Tratam-se de soluções saturadas, monofásicas
10 de fármaco em uma mistura de solvente e propelente, juntamente com um agente formador de filme, que exibem fluxos de difusão transdérmica maiores do que previstas pela lei de Fick quando aplicadas na forma tópica.