

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia, Ministério
do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0808220-0 A2



* B R P I 0 8 0 8 2 2 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 19/03/2008
(43) Data da Publicação: 08/07/2014
(RPI 2270)

(51) Int.Cl.:
A61K 8/11
A61K 8/81
A61K 9/50
A61Q 13/00

(54) Título: "COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO
CONTROLADA E MÉTODO PARA LIBERAR UM
INGREDIENTE ATIVO À PELE OU AO CABELO AO
LONGO DO TEMPO"

(30) Prioridade Unionista: 21/03/2007 US 60/919,222

(73) Titular(es): Dow Global Technologies Inc

(72) Inventor(es): ELKE NIETER, ASHISH BATRA, KLAUS
SCHILLER, LINDA KOSENSKY, MICHAEL MEERBOTE, XIAODONG
ZHANG

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT US2008057444 de
19/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/115961 de
25/09/2008

(57) Resumo:

"COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA E MÉTODO PARA LIBERAR UM INGREDIENTE ATIVO À PELE OU AO CABELO AO LONGO DO TEMPO".

Campo da invenção

- 5 A presente invenção refere-se a uma composição que permite a liberação controlada de um ingrediente ativo de uma composição.

Antecedentes da invenção

A liberação controlada de um agente ativo, tal como um fármaco, melhora a segurança, a eficácia e a confiabilidade de um regime de tratamento que utilize o agente ativo. Consequentemente, composições de liberação controlada são amplamente usadas no campo farmacêutico. Composições de liberação controlada até o momento são menos amplamente conhecidas na indústria do cuidado pessoal, mas seria altamente desejável também prover composições de cuidado pessoal que permitissem a liberação controlada de um ingrediente ativo, tal como vitaminas, fragrâncias, emolientes, e protetores solares.

10 A patente U.S. nº 6.491.953 discute a dificuldade de alcançar uma liberação controlada de um agente ativo solúvel em óleo quando o agente ativo solúvel em óleo é um componente de uma composição de liberação controlada base óleo ou quando o agente ativo solúvel em óleo na sua forma de liberação controlada é submetida a um meio não aquoso. A patente U.S. nº 6.491.953 tenta suplantar o problema da liberação prematura de um agente ativo de composições de liberação controlada provendo uma composição compreendendo (a) micropartículas de um polímero absorvente que estejam livres de um monômero monossaturado e que tenham um tamanho de partícula unitário médio de 5 - 80 micra e uma densidade aparente de 0,008 - 0,1 g/cm³ e sendo que as micropartículas são na forma de esferas abertas e seções de esferas; (b) um composto ativo topicalmente solúvel em óleo adsorvido sobre as ditas micropartículas ; e (c) um retardador de liberação solúvel em água que é revestido e adsorvido

15

20

25

30

35

sobre as micropartículas de polímero adsorventes e o composto ativo. É mostrada a liberação retardada de ácido salicílico em Polypore E (um copolímero de metacrilato de alila e dimetacrilato de etileno glicol) revestido com
5 álcool estearílico como retardador de liberação solúvel em água. Entretanto, o uso deste retardador de liberação solúvel em água ou outro retardador de liberação monomérico conforme divulgado na patente U.S. nº 6.491.953 não é desejável em muitas composições de
10 liberação controlada.

Consequentemente, seria desejável prover novas composições de liberação controlada que não fossem dependentes da inclusão de um retardador de liberação monomérico.

15 Sumário da invenção

Um aspecto da presente invenção é uma composição de liberação controlada que compreende:

(A) uma pluralidade de partículas de polímero reticulado, o dito polímero sendo o produto de
20 polimerização de pelo menos duas unidades de monômero selecionado do grupo consistindo de compostos aromáticos de monoalquenila, alquil ésteres derivados de um álcool saturado e ácido acrílico ou metacrílico, e vinil ésteres de um ácido carboxílico alifático; e as ditas partículas
25 de polímero reticulado sendo carregadas com

(B) um ingrediente ativo,
a proporção em peso do ingrediente ativo (B) para as partículas de polímero (A) sendo de 0,05 - 50:1.

Outro aspecto da presente invenção é um método para
30 liberar um ingrediente ativo à pele ou ao cabelo ao longo de um período de tempo, o qual método compreende contatar a pele ou o cabelo com a composição de liberação controlada divulgada acima.

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção é uma pluralidade de partículas de polímero reticulado (A), onde o polímero é o produto de polimerização de pelo menos duas unidades de monômero selecionado do grupo

consistindo de compostos aromáticos de monoalquenila, alquil ésteres derivados de um álcool saturado e ácido acrílico ou metacrílico, e vinil ésteres de um ácido carboxílico alifático; as ditas partículas de polímero 5 reticulado (A) sendo carregadas com um ingrediente ativo (B), a proporção em peso do ingrediente ativo (B) para as partículas de polímero (A) sendo de 0,05 - 50:1.

Breve descrição dos desenhos

A seguir, a invenção será descrita com relação aos 10 desenhos em anexo, nos quais:

As figura 1 e 2 ilustram o carregamento de diversas partículas de polímero reticulado com diversos ingredientes ativos;

As figuras de 3 a 5 ilustram a liberação de diversos 15 ingredientes ativos de diversas partículas de polímero reticulado ao longo do tempo;

As figuras 6 e 7 ilustram a liberação de um ingrediente ativo de partículas de polímero reticulado compreendido de uma loção e a sua penetração através de uma membrana 20 de silicone que mimetiza a pele humana comparativamente com a liberação de um ingrediente ativo de uma loção controle que não compreenda partículas de polímero reticulado; e

A figura 8 ilustra o controle de sebo de uma composição 25 de liberação controlada da presente invenção e de uma composição controle para diversas quantidades de sebo aplicadas.

Descrição detalhada da invenção

Descobriu-se surpreendentemente que a composição da 30 presente invenção que compreende (A) uma pluralidade de partículas de polímero reticulado descritas mais adiante que são carregadas com (B) um ingrediente ativo, a proporção em peso de ingrediente (B) para as partículas de polímero (A) sendo de 0,05 a 50:1, é capaz de liberar 35 o ingrediente ativo ao longo de um período de tempo estendido propiciando o efeito controlado. Em um aspecto preferido da presente invenção, a composição é uma

composição para cuidado da pele ou de cuidado dos cabelos que libera o ingrediente ativo ao longo de um período de tempo quando aplicada à pele ou ao cabelo. Ainda mais surpreendentemente, descobriu-se que as composições para a pele ou para o cabelo são úteis para embeber sebo suprimindo assim o brilho oleoso na pele e no cabelo enquanto que simultaneamente liberando um ingrediente ativo à pele ou ao cabelo ao longo de um período estendido de tempo.

As partículas de polímero reticulado e métodos para prepará-los estão descritos nas patentes U.S. n°s 4.489.058 e 4.619.826. Essas patentes divulgam o uso de polímeros reticulados para controlar a acne. Os polímeros são capazes de embeber e reter o sebo. As publicações internacionais WO 92/00719 e WO 92/00724 divulgam uma composição de maquiagem e uma loção cosmética compreendendo o polímero reticulado mencionado acima. Entretanto, nenhum desses documentos da técnica anterior divulga o benefício de carregar um ingrediente ativo nas partículas de polímero a uma proporção em peso do ingrediente ativo (B) para o polímero (A) de 0,05 a 50:1. Nenhum desses documentos da técnica anterior divulga uma composição de liberação controlada que libere o ingrediente ativo ao longo de um período de tempo. Ao contrário, os ensinamentos de WO 92/00719 e WO 92/00724 não incluem materiais com um certo parâmetro de solubilidade na composição.

A composição de liberação controlada compreende uma pluralidade de partículas de polímero reticulado (A) que são carregadas com um ingrediente ativo (B), onde a proporção em peso de ingrediente ativo (B) para partículas de polímero (A) é de 0,05 a 50:1, preferivelmente de 0,2 a 20:1, mais preferivelmente de 0,5 a 10:1. A proporção em peso acima é definida como o peso total de um ou mais ingredientes (B) dividido pelo peso total das partículas de polímero reticulado (A) no seu estado não carregado.

O polímero reticulado (A) é o produto de polimerização de pelo menos duas unidades de monômero selecionado do grupo consistindo de compostos monoalquenil aromáticos, alquil ésteres derivados de um álcool saturado e ácido acrílico ou metacrílico, e vinil éteres de um ácido carboxílico alifático. Preferivelmente, o polímero reticulado (A) é o produto de polimerização de duas ou mais das unidades de monômero mencionadas acima, a quantidade de cada uma das unidades de monômero sendo de 25 a 75 por cento em peso, 5 mais preferivelmente de 30 a 70 por cento em peso, com base no peso total das unidades de monômeros. Adicionalmente a estas unidades de monômeros, o polímero reticulado (A) geralmente compreende uma quantidade minoritária do agente reticulante conforme descrito 10 adicionaismente abaixo. O agente reticulante poderá ser qualquer composto di- ou poli-funcional. O polímero reticulado (A) não compreende nenhuma unidade de monômero com mais que uma dupla ligação polimerizável diferente do agente reticulante.

15 Os compostos monoalquenil aromáticos preferidos que poderão ser utilizados na preparação dos polímeros para a composição de liberação controlada da presente invenção contêm um resíduo de monoalquenila de cadeia linear ou ramificada, com 2 a 10 átomos de carbono e poderão 20 opcionalmente ser substituídos no anel com halogênio ou uma parcela alquila de cadeia linear ou ramificada com a cerca de 20 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a cerca de 12 átomos de carbono. Tais compostos incluem, 25 por exemplo, diversos haloestirenos, tais como 2-cloroestireno, 3-fluorestireno, 4-fluorestireno e assemelhados; vinil naftalenos, alilbenzeno, 2-fenil-2-buteno, estireno, e diversos estirenos e estirenos substituídos, tais como alquilestirenos. Tais alquilestirenos incluem, por exemplo, n-alquilestirenos, 30 tais como metilestireno (i.é, vinil tolueno), n-butilestireno, n-amilestireno, n-octilestireno, ou n-octadecilestireno; isoalquilestirenos, tais como 35

isobutilestireno, isoheptilestireno, ou
isododecilestireno; sec-alquilestirenos, tais como sec-
butilestireno, sec-hexilestireno, ou sec-octilestireno;
terciario-alquilestirenos, tais como ter-butilestireno,
5 ter-amilestireno, 3,5-di-ter-butilestireno, 4-ter-
hexilestireno, ter-octilestireno, ou ter-eicosilestireno.
Os compostos monoalquenil aromáticos mais preferidos são
estireno e um anel de estireno substituído com uma
parcela alquila linear ou ramificada com 1 a cerca de 12
10 átomos de carbono.

Os alquil ésteres derivados de um álcool saturado e ácido acrílico ou metacrílico preferidos que poderão ser utilizados na preparação de polímeros para a composição de liberação controlada da presente invenção são ésteres de acrilato e metacrilato derivados de uma parcela álcool contendo 1 a cerca de 20, preferivelmente 8 a cerca de 20, átomos de carbono. Tais ésteres incluem, por exemplo, metacrilato de butila, acrilato de butila, acrilato de hexila, metacrilato de isobornila, metacrilato de laurila, metacrilato de cetila, acrilato de eicosila, o éster misto de metacrilato de cetila-eicosila, metacrilato de laurila, metacrilato de estearila, acrilato de isobornila, e acrilato de laurila.

25 Os vinil ésteres ou ácidos carboxílicos alifáticos preferidos usados na preparação dos polímeros para a composição de liberação controlada da presente invenção são éteres preparados a partir de ácidos carboxílicos contendo 2 a cerca de 20, preferivelmente de 8 a 20 átomos de carbono, tais como acetato de vinila, butirato 30 de vinila, estearato de vinila, ou 2-tetilhexoato de vinila.

Os polímeros particularmente preferidos são polímeros reticulados de estireno e metacrilato de laurila, vinil tolueno e metacrilato de laurila; polímeros de terciario-butilestireno com metacrilato de laurila, metacrilato de estearila ou estearato de vinila; terpolímeros de terciario-butilestireno, acrilato de 2-etilhexila e

metacrilato de laurila; terpolímeros de terciario-butilestireno, acrilato de 2-etilhexila e metacrilato de estearila; polímeros de metacrilato de isobornila e metacrilato de laurila; e polímeros de estearato de 5 vinila e metacrilato de laurila ou metacrilato de isobornila.

Mais preferivelmente, a composição de liberação controlada da presente invenção compreende uma pluralidade de partículas de polímero reticulado onde o 10 polímero seja o produto de polimerização de dois alquil ésteres derivados de um álcool saturado e ácido acrílico ou metacrílico.

O mais preferivelmente, as partículas de polímero reticulado são copolímeros reticulados de metacrilato de 15 isobornila e metacrilato de laurila. O copolímero é preferivelmente feito de 30 a 75, mais preferivelmente de 30 a 70 por cento em peso de metacrilato de isobornila e de 70 a 25, mais preferivelmente de 60 a 30 por cento em peso de metacrilato de laurila, com base no peso total de 20 metacrilato de isobornila e metacrilato de laurila.

As partículas de polímero reticulado em geral compreendem de cerca de 0,01 a cerca de 5 por cento em peso, preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 2 por cento em peso, mais preferivelmente de cerca de 0,3 a cerca de 1 25 por cento em peso de agente reticulante, com base no peso total do polímero. O agente reticulante poderá ser qualquer composto di- ou poli-funcional conhecido como sendo útil como agente reticulante, tal como divinilbenzeno, dimetacrilato de dietileno glicol, 30 diisopropenilbenzeno, maleato de dialila, ftalato de dialila, acrilatos de alila, metacrilatos de alila, fumaratos de alila, itaconatos de alila, ciclooctadieno, ftalatos de divinila, vinil isopropenil benzeno, ou outros agentes reticulantes di ou polietilenicamente 35 insaturados descritos, por exemplo, na patente U.S. nº 3.520.806.

O tamanho diametral de partícula do polímero reticulado

utilizado na composição de liberação controlada da presente invenção poderá variar, mas, em geral, as partículas têm um tamanho médio volumétrico de partícula de cerca de 0,02 a cerca de 1000 micrometros,
5 preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 500 micrometros, e mais preferivelmente de cerca de 2 a cerca de 100 micra nos seus menores diâmetros. O tamanho médio volumétrico de partícula é medido como um analisador de difusão de luz Malvern Mastersizer 2000.

10 As partículas de polímero ou estão comercialmente disponíveis ou poderão ser produzidos de uma maneira conhecida, tal como descrito nas patentes U.S. n°s 4.489.058 e 4.619.826 e nas publicações internacionais WO 92/00719 e WO 92/00724. O mais preferivelmente, os
15 polímeros são produzidos por polimerização em suspensão. As partículas de polímero reticulado (A) são carregadas com o ingrediente ativo (B). O termo "carregadas com" conforme usado aqui deverá ser entendido como tendo um significado amplo que inclui qualquer contato físico do
20 ingrediente ativo (B) com a pluralidade de partículas de polímero (A) que permita a liberação do ingrediente ativo das partículas de polímero de maneira tal que a composição química do ingrediente ativo antes e após o contato com as partículas poliméricas esteja
25 substancialmente inalterada. O "carregadas com" conforme usado aqui significa particularmente que o ingrediente ativo é carregado nas ou dentro das partículas de polímero, p.ex., que o ingrediente ativo é adsorvido, absorvido, capturado e/ou embebido nas partículas de
30 polímero. Tipicamente, o ingrediente é embebido nas partículas de polímero. O carregamento é efetuado adicionando o ingrediente ativo (B) diretamente à pluralidade de partículas de polímero (A) de uma maneira tal a permitir uma distribuição substancialmente
35 homogênea do ingrediente ativo na massa de partículas de polímero, p.ex., por aspersão ou sacudindo as partículas de polímero no ingrediente líquido.

As partículas de polímero reticulado A poderão ser carregadas com uma ampla variedade de um ou mais ingredientes ativos, por exemplo, um composto para cuidado da pele, tal como um agente hidratante ou um emoliente, um fármaco tópico, um antioxidante, um corante, um composto para auto-bronzeamento, um abrillantador ótico, um desodorante, uma fragrância, um agente de biocontrole, um agente protetor solar, ou uma combinação destes. O ingrediente ativo é preferivelmente um composto lipofílico. Mais preferivelmente, ele tem um parâmetro de solubilidade Hildebrand de 7 a 12 $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$, mais preferivelmente de 8,0 a 11,5 $(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$.

Ingredientes ativos que são particularmente úteis em composições para cuidado pessoal, tais como composições para cuidado da pele ou dos cabelos, são bem conhecidos na técnica. O termo ingrediente "ativo" refere-se a qualquer ingrediente que não sirva como mero diluente. Eles podem ser ingredientes medicinais ou não medicinais. O termo "medicinal" conforme usado aqui significa qualquer ingrediente que seja ativo no tratamento do corpo humano ou animal por métodos diagnósticos ou terapêuticos. Ingredientes não medicinais são quaisquer ingredientes que não tenham um efeito terapêutico ou diagnóstico no corpo humano ou animal. Ingredientes ativos preferidos estão listados abaixo, mas sua lista não é comprehensiva. Fragrância inclui aromas ("flavors") ou intensificadores de odor que contribuem para a percepção olfativa total da composição, tais como perfumes e matérias-primas de perfumes. A fragrância é tipicamente volátil e tem um ponto de ebulação de até 250°C. Uma divulgação de matérias-primas de perfumes adequadas, tradicionalmente usadas em perfumaria poderá ser encontrada em "Perfume and Flavor Chemicals", Vols. I e II, S. Arctander, Allured Publishing, 1994, ISBN 0-931710-35-5. Exemplos de fragrâncias são óleos essenciais e extratos destes, tais como óleos de menta, jasmim,

cânfora, cedro branco, casca de laranja amarga, "ryu", terebintina, canela, bergamota, tangerineira Satsuma, cálamo, pinho, lavanda, louro, cravo-da-índia, tuia, eucalipto, limão, "starflower", tomilho, hortelã, rosa, 5 sálvia, sésamo, gengibre, basílico, junípero, capim limão, rosmarinho, madeira de roseira, abacate, uva, semente de uva, mirra, pepino, agrião, calêndula, sabugueiro, gerânio, tília, amaranto, alga marinha, ginko, ginseng, cenoura, guaraná, "tea tree", jojoba, 10 confrei, aveia, cacau, neroli, baunilha, chá verde, poejo, aloé vera, mentol, cineol, eugenol, citral, citronela, borneol, linalool, geraniol, primula, timol, espirantol, peneno, limoneno e terpenóides.

Agentes de biocontrole incluem, por exemplo, biocidas, 15 antimicrobianos, bactericidas, fungicidas, algicidas, mildiociadas, desinfecticidas, alvejantes tipo sanitizantes ("sanitizer-like bleaches"), antisséticos, inseticidas, repelentes de insetos e traças, vermicidas, hormônios do crescimento vegetal, e combinações destes.

20 Antimicrobianos típicos incluem, por exemplo, aldeído glutárico, aldeído cinâmico, e misturas destes. Repelentes de insetos e traças são ingredientes perfumados, tais como citronelal, citral, N,N-dietil metatoluana, Rotundial, 8-acetoxicarvotanacenona, e 25 misturas destes.

Emolientes ou agentes hidratantes preferidos são glicerina, óleos de triglicerídeos, óleos minerais, petrolatos e misturas destes, mais preferivelmente triglicerídeos tais como óleo de semente de girassol. 30 Exemplos de emolientes úteis também são divulgados no pedido de patente publicado WO 034/075879 na página 3, linhas 18-31 e página 4, linhas 1-11, o ensinamento do qual sendo aqui incorporado por referência.

Exemplos de agentes protetores solares úteis são cinamato 35 de octil metoxila (Parsol MCX) e butil metóxi benzoilmetano (Parsol 1789). Outros exemplos de agentes protetores solares úteis são divulgados e publicados no

pedido de patente publicado WO 03/075879 na página 4, linhas 15-31 e na página 5, o ensinamento do qual sendo aqui incorporado por referência.

Outros ingredientes ativos são (a) óleos de silicone e modificações destes, tais como polidimetilsiloxanos lineares de cílicos; óleos de alquil, alquilaril e aril silicone; (b) gorduras e óleos incluindo gorduras e óleos naturais, preferivelmente gorduras e óleos vegetais, tais como de jojoba, soja, girassol, farelo de arroz, abacate, amêndoas, oliva, sésamo, pérsico, rícino, coco e de mink; manteiga de cacau; e gorduras e óleos animais, tais como de sebo e banha bovinos; óleos endurecidos obtidos hidrogenando os óleos mencionados acima, e mono-, di- e triglicerídeos sintéticos tais como glicerídeo de ácido mirístico e glicerídeo de ácido 2-etilhexanóico; (c) ceras, tais como de carnaúba, espermacente, cera de abelha, lanolina, e derivados destes; (d) extratos de pokantas; (e) hidrocarbonetos, tais como parafinas líquidas, vaselina, cera microcristalina, ceresina, esqualeno, pristano e óleo mineral; (f) álcoois superiores, tais como laurílico, cetílico, estearílico, oleílico, beenílico, colesterol e 2-hexidecanol; (g) lipídeos, tais como colesterol, ceramidas, sacarose, ésteres e pseudo-ceramidas conforme descritas no descriptivo de patente européia nº 556.957; (h) vitaminas, minerais, e nutrientes para a pele, tais como leite, vitaminas A, E e K; alquil ésteres de vitaminas, incluindo alquil ésteres de vitamina C; magnésio, cálcio, cobre, zinco, e outros componentes metálicos; (i) compostos anti-envelhecimento, tais como alfa hidróxi ácidos, beta hidróxi ácidos; ou combinações dos agentes benéficos listados.

Preferivelmente, a composição de liberação controlada da presente invenção não compreende um retardador de liberação monomérico.

As partículas de polímero reticulado (A) descritas acima, que são carregados com um ingrediente ativo (B) liberam o

ingrediente ativo ao longo de um período de tempo estendido. Isto significa que a liberação de 50 por cento da quantidade total de um ingrediente ativo da composição de liberação controlada da presente invenção 5 compreendendo a pluralidade de partículas de polímero reticulado (A) leva pelo menos 1,2 vezes mais tempo, preferivelmente pelo menos 1,3 vezes mais tempo, mais preferivelmente pelo menos 1,5 vezes mais tempo que a liberação de 50 por cento da quantidade total do mesmo 10 ingrediente ativo de uma correspondente composição que não compreenda partículas de polímero reticulado (A). As partículas de polímero reticulado (A) descritas acima que foram carregadas com um ingrediente ativo (B) são úteis em composições de liberação controlada, 15 preferivelmente composições para cuidado pessoal, mais preferivelmente uma composição para cuidado da pele ou dos cabelos. As composições para cuidado da pele ou dos cabelos preferidas da presente invenção são úteis para inibir sebo suprimindo o brilho oleoso da pele e cabelo 20 enquanto que simultaneamente liberando um ingrediente ativo ao cabelo ou à pele ao longo de um período de tempo.

Composições para cuidado da pele ou cuidado dos cabelos, preferivelmente composições para cuidado da pele de permanência ("leave-on"), tais como composições de maquiagem, bases ou loções de maquiagem, ou uma composição para tratamento dos cabelos de permanência, tais como condicionadores ou xampus de enxague, são particularmente preferidos. 25

As composições de liberação controlada da presente invenção preferivelmente compreendem as partículas de polímero reticulado (A) em uma quantidade de 0,05 a 20 por cento, mais preferivelmente de 0,1 a 10 por cento, com base no peso total da composição. O peso dado se 30 relaciona ao peso das partículas de polímero reticulado (A) não carregados.

As composições de liberação controlada da presente 35

invenção são geralmente não pegajosas ao toque. Elas são capazes de absorver ou embeber o sebo responsável pelo brilho da pele no rosto e no cabelo do usuário e são capazes de suprimir o brilho oleoso ao longo de um período estendido de tempo.

A composição de liberação controlada da presente invenção tipicamente compreende um diluente líquido. Preferivelmente água é o diluente principal, i.e., a água conta por mais que 50 por cento, preferivelmente pelo menos 70 por cento, mais preferivelmente pelo menos 90 por cento do peso total do diluente líquido. A composição aquosa também poderá compreender um ou mais diluentes orgânicos, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, álcoois superiores ou propileno glicol. Dependendo do uso pretendido, a composição de liberação controlada da presente invenção poderá compreender uma variedade de componentes, além do diluente e as partículas de polímero reticulado (A) carregadas com o ingrediente ativo (B). Tais componentes adicionais opcionais são, por exemplo, ingredientes ativos ou adjuvantes para os quais a liberação controlada não seja desejada, tais como ativos de limpeza, umectantes, opacificantes, emolientes, emulsificantes, preservativos, ativos, espessantes ou estabilizantes. Tais componentes opcionais adicionais preferivelmente são compostos hidrofílicos. O tipo e a quantidade de componentes adicionais opcionais são conhecidos na técnica e dependem do uso final desejado para as composições de liberação controlada da presente invenção.

Os seguintes exemplos são para fins ilustrativos apenas, e não são pretendidos para limitar a abrangência da presente invenção. Todas as percentagens são em peso, salvo afirmação em contrário.

Exemplo 1

Copolímeros de metacrilato de isobornila e metacrilato de laurila que são reticulados com divinilbenzeno são carregados com limoneno conforme descrito abaixo. Os

copolímeros têm a composição listada na tabela 1 abaixo e são produzidas por polimerização em suspensão conforme descrito nas patentes U.S. nºs 4.619.826 e 4.489.058/ Todas as percentagens em peso na tabela 1 são baseadas no peso total de metacrilato de isobornila e metacrilato de laurila.

Tabela 1

Designação Polímero	Percentual em Peso Metacrilato de Isobornila	Percentual em Peso Metacrilato de Laurila	Percentual em Peso Agente Reticulante
56:44	56	44	0,5
40:60	40	60	0,5

O carregamento das partículas de pelo menos reticulado com limoneno como ingrediente ativo é avaliado colocando uma amostra de 0,15 g das partículas de polímero reticulado em pequenos frascos de °C (cromatografia gasosa). Os filetes enchem os frascos até um nível de 5 mm de altura. Os frascos são então cheios com 1,5 g do ingrediente ativo. O fator de intumescimento é definido como a razão da altura final de equilíbrio para a altura de partida de 5 mm.

A figura 1 ilustra o nível alto das partículas de polímero reticuladas listado na tabela 1 que foram contatadas com limoneno entre 0 minutos e mais que 20 minutos. O limoneno tem um parâmetro de solubilidade de $8,1 \text{ (cal/cm}^3\text{)}^{1/2}$. A figura 1 ilustra que as partículas de polímero reticulado são carregadas com limoneno. Mais especificamente, o limoneno é embebido nas partículas de polímero reticulado.

A figura 2 ilustra o nível de altura de dois tipos de partículas de polímeros reticulados listados na tabela 1 após eles terem sido contatados com uma mistura de azeite de oliva e limoneno a uma proporção em peso de 80:20.

Exemplos 2-7

Estes exemplos ilustram a liberação controlada de diversas fragrâncias de partículas de polímero reticulado carregadas como uma função do tempo. Em pequenos frascos de GC, cerca de 0,0025 g de partículas de copolímero

reticulado são deixados embeber cerca de 0,0125 g de fragrância (5 vezes o peso das partículas de copolímero reticulado) e os frascos são imediatamente selados. Com base em estudo de cinética de carregamento, tempo suficiente é permitido para o intumescimento de equilíbrio. Após tal tempo, cerca de 1,4 g de uma mistura de 50 por cento em peso de isopropanol e 50 por cento em peso de água são injetados na seringa, o tempo registrado, e os frascos agitados em um misturador de vórtice durante 1 minuto. Imediatamente após misturar os ingredientes no frasco, o frasco é carregado no autoamostrador de um dispositivo de GC e 10 microlitros de amostra são injetados nas colunas. A °C é programada para retirar uma amostra de 10 microlitros do frasco a cada 15 minutos, para gerar um perfil de liberação.

As designações de polímeros e as fragrâncias embebidas nas partículas de polímero reticulado estão listados na tabela 2 abaixo. As propriedades das partículas de polímero reticulado com uma dada designação de polímeros estão listadas na tabela 1 acima. A figura 3 ilustra a fração de fragrância liberada ao longo do tempo.

Tabela 2

Exemplo	Designação de Polímeros	Fragrância
2	40:60	Limoneno
3	56:44	Limoneno
4	40:60	80% de azeite de oliva + 20% de Limoneno
5	56:44	80% de azeite de oliva + 20% de Limoneno
6	40:60	80% de óleo de girassol + 20% de Limoneno
7	56:44	80% de óleo de girassol + 20% de Limoneno

Exemplo 8 e Exemplo Comparativo A

Loções modelo são produzidas que têm a composição na tabela 3 abaixo. Promulgen^{MR} G é um agente emulsificante e estabilizante para produtos para cuidado dos cabelos e cuidado da pele, comercialmente disponível da Noveon, Inc., EUA, Nome INCI: Álcool Estearílico (e) Ceteareth

20. Glucam^{MR} P10 é um PPG-10 metil glicose éter que está comercialmente disponível da Noveon. Polímeros Carbopol^{MR} são polímeros reticulados baseados em ácido acrílico. Methocel E3 LV hipromelose está comercialmente disponível
 5 da The Dow Chemical Company, tem um teor de metoxila de 28-30 por cento, um teor de hidroxipropoxila de 7-12 e uma viscosidade de 2,4-3,6 mPas (cps), medida como uma solução aquosa a 2 por cento em peso a 25°C. No exemplo 8 as partículas de polímero reticulado com a designação 56-
 10 44 são carregadas com uma mistura de Glucam^{MR} P10 e Limoneno a uma proporção de 80:20 antes das partículas embebidas serem adicionadas a uma mistura de Promulgen^{MR} G e água. No exemplo comparativo A, a mistura de Glucam^{MR} P10 e Limoneno a uma proporção de 80:20 é adicionada sem
 15 as partículas de polímero reticulado 56:44. Os outros ingredientes são subsequentemente adicionados.

Tabela 3

Componente	Exemplo 8 (por cento em peso)	Exemplo Comparativo A (por cento em peso)
Água	86,84	85,84
Promulgen ^{MR} G	4	4
Solução aquosa 3% de polímero Carbopol ^{MR} neutralizado	6,66	6,66
Glucam ^{MR} P10:Limoneno a uma proporção em peso de 80:20	2,5	2,5
Copolímero reticulado 56:44	0	1

Um método de Cromatografia Gasosa (GC) com Extração por Múltiplos Espaços Superiores Livres (MHE) ("Multiple Head Space Extraction Gas Chromatography") que simula a secagem de VITRO-SKIN para caracterizar o perfil de liberação de limoneno. Uma peça circular de VITRO-SKIN com uma loção aplicada à mesma no fundo de um frasco de GC com o lado da loção virado para cima. Este é então
 20 selado. À medida que a fragrância (limoneno) evapora, ela é coletada no espaço superior livre sobre a pele no frasco. A GC é usada para analisar o espaço superior
 25

livre no frasco para determinar a quantidade de fragrância liberada. Na realidade, quando um ser humano aplica uma loção à pele, a fragrância é liberada e evapora para a atmosfera. No frasco selado, para simular esta evaporação da pele, o frasco é purgado durante 10 seg. após a análise por GC. Após 20 minutos, o espaço superior livre é novamente analisado para teor de fragrância. O VITO-SKIN® é um substrato de ensaio que mimetiza as propriedades superficiais da pele humana. Ele está comercialmente disponível da IMS Inc., Orange, CT, EUA.

Os perfis de liberação da loção modelo do exemplo 8 e do exemplo comparativo A são mostrados na figura 4. Conforme ilustrado na figura 4, a loção compreendendo a fragrância embebida no copolímero reticulado 56:44 é liberada da loção de uma maneira consideravelmente retardada, comparativamente com a liberação da mesma fragrância da formulação de controle onde a fragrância não é embebida nas contas de polímero reticulado.

0,2 g de cada uma das formulações do exemplo 8 e exemplo comparativo A é aplicado a seis amostras de 3 cm x 6 cm de VITRO-SKIN hidratado. Três amostras são imediatamente extraídas com etanol e as soluções de etanol são caracterizadas para teor de limoneno. Três amostras são deixadas secar durante 2 horas e então extraídas com etanol. A fração permanecendo após 2 horas é caracterizada pela razão média de limoneno extraído após 2 horas para a média de limoneno extraído imediatamente após a aplicação à pele para cada loção.

Para a loção do exemplo 8, esta razão é de 0,76. Para a loção do exemplo comparativo A esta razão é de 0,36. Estes dados confirmam a liberação substancialmente retardada do ingrediente ativo da loção da presente invenção, comparativamente com a liberação de uma loção comparativa quando o ingrediente ativo não está embebido nas partículas de polímero reticulado.

Um estudo de painel foi conduzido aplicando a loção do

exemplo 8 sobre o antebraço esquerdo de dois painelistas e a loção do exemplo comparativo A aos antebraços direitos de dois painelistas. Cinco indivíduos foram convidados a cheirarem cada antebraço e determinarem o
5 braço no qual a fragrância podia ser melhor percebida. Após 30 minutos, ambas as loções eram igualmente percebidas, entretanto, após uma hora 70% dos indivíduos perceberam mais fragrância no braço no qual a loção do exemplo 8 estava aplicada.

10 Exemplos 9 e 10 e Exemplo Comparativo B

Para estudar a liberação de metoxicinamato de octila (OMC) a um solvente, cerca de 0,02 g das partículas de polímero reticulado com as designações 40:60 e 56:44 são embebidas com cerca de 0,1 g de OMC da noite para o dia
15 em um jarro. As propriedades das partículas de polímero reticulado com estas designações estão listadas na tabela 1 acima. OMC é um absorvente de UV na faixa de 290-320 nm e, daí, poderá ser detectado por espectrofotometria UV-VIS. Cerca de 40 g de uma mistura de 50 por cento em peso
20 de isopropanol e 50 por cento em peso de água são adicionados ao jarro e misturados em um agitador manual durante alguns minutos. Algumas gotas desta solução são filtradas através de um filtro de seringa para dentro de uma célula de cuveta de UV. É medida a absorbância em 290
25 nm. Com base na curva de calibração, é calculada a concentração de OMC liberada. A figura 5 mostra a cinética de liberação de OMC das partículas de polímero reticulado. No exemplo comparativo B, na ausência das
30 partículas de polímero reticulado, o OMC é imediatamente liberado para uma mistura de 50 por cento em peso de isopropanol e 50 por cento em peso de água.

Exemplo 11 e Exemplo Comparativo C

Loções modelo são preparadas da mesma maneira como no exemplo 8. As composições das loções modelo estão
35 listadas na tabela 4. No exemplo 11, o OMC é embebido no copolímero reticulado 56:44, enquanto que a loção do exemplo comparativo C não compreende copolímero

reticulado 56:44.

Tabela 4

Componente	Exemplo 11 (por cento em peso)	Controle: Exemplo Comparativo C (por cento em peso)
Água	83,34	84,34
Promulgen ^{MR} G	4	4
Solução aquosa 3% de polímero Carbopol ^{MR} neutralizado	6,66	6,66
OMC	5	5
Copolímero reticulado 56:44	1	0

Um aparelho de célula de difusão de Franz, comercialmente disponível da PermaGear, Inc., Betlehem, PA, EUA é usado para estudar a penetração de OMC de loções através de uma membrana que mimetiza a pele humana. É escolhida uma membrana de silicone com uma espessura de 0,127 mm (0,005 polegada) comercialmente disponível da Cardiovascular Instruments Corp., Boston. 0,3 g da loção do exemplo 11 e 0,3 g da loção do exemplo comparativo C são carregados em diferente amostras de uma membrana de silicone. São medidas a penetração do OMC através da membrana de silicone e a liberação de OMC para uma mistura de 50 por cento em peso de isopropanol e 50 por cento em peso de água. Um espectrômetro de UV é usado para determinar a concentração de OMC na mistura de isopropanol/água a diferente intervalos de tempo. Três medições são feitas para cada loção. A percentagem de OMC penetrada através da membrana de silicone, a média das três medições para cada loção, é mostrada na figura 6. Uma vez que o percentual de OMC penetrado pode ser plotado linearmente com a raiz quadrada do tempo, designado $\text{sqrt}(\text{time})$ na figura 6, isto implica um perfil de liberação difusiva pura. A figura 6 ilustra que após 24 horas, a loção da presente invenção compreendendo o ingrediente ativo carregado nas contas de copolímero reticulado é capaz de retardar a liberação de OMC em quase 60% comparativamente com uma loção controle do exemplo comparativo C.

Exemplo 12 e Exemplo Comparativo D

Para estudar a liberação de vitamina E, loções modelo são preparadas da mesma maneira que no exemplo 8. As composições das loções modelo estão listadas na tabela 5.

- 5 No exemplo 12 a Vitamina E é embebida no copolímero reticulado 56:44, enquanto que a loção do exemplo comparativo D não compreende o copolímero reticulado 56:44.

Tabela 5

Componente	Exemplo 12 (por cento em peso)	Controle: Exemplo Comparativo D (por cento em peso)
Água	86,34	87,34
Promulgen ^{MR} G	2	2
Solução aquosa 3% de polímero Carbopol ^{MR} neutralizado	6,66	6,66
OMC	4	4
Copolímero reticulado 56:44	1	0

- 10 Estas loções são carregadas em um arranjo de célula de Franz e a percentagem de penetração de Vitamina E através da membrana de silicone para dentro de isopropanol é medida conforme descrito no exemplo 11. Os resultados médios de três experimentos em célula de Franz são
15 mostrados na figura 7. A figura 7 ilustra que dentro de 24 horas a quantidade de Vitamina E liberada através de uma membrana de silicone a partir de uma loção da presente invenção compreendendo o ingrediente ativo carregado em contas de copolímero reticulado é de apenas
20 15 por cento da quantidade liberada da loção controle do exemplo comparativo D. Estes resultados ilustram que com ingredientes ativos de tamanho molecular mais volumoso, tal como a Vitamina E, uma liberação controlada também poderá ser obtida.
25 Exemplos 14 - 16 e Exemplos Comparativos E - G

Tabela 6

Componente	Ex. 14 (% p/p)	Ex. Comp. E (% p/p)	Ex. 15 (% p/p)	Ex. Comp. F (% p/p)	Ex. 16 (% p/p)	Ex. Comp. G (% p/p)
Água	89,34	90,34	85,34	86,34	89,34	90,34
Promulgen ^{MR} G	2	2	2	2	2	2
Sol. aq. 3% pol. Carbopol ^{MR} neutralizada	6,66	6,66	6,66	6,66	6,66	6,66
OMC	1	1	5	5	0	0
Glucam ^{MR} P10:Li moneno à prop. de 80:20	0	0	0	0	1	1
Copolímero reticulado 56:44	1	0	1	0	1	0

O VITRO-SKIN é cortado em pedaços retangulares de 3 cm x 6 cm e hidratado mergulhando e turbilhonando em água destilada durante um minuto. O excesso de água foi 5 removido secando por tapinhas com toalhas de papel. 0,2 g de uma loção é espalhado uniformemente com um dedo com luva sobre os pedaços de pele hidratados e deixado secar durante uma hora. Com base no teor em peso de partículas de polímero reticulado nas loções dos exemplos 14-16, o 10 peso de sebo artificial (62% de Trioleína, 11% de Esqualeno, e 27% de ácido Oleico da Aldrich) que corresponderia a 2,5 ou 5 ou 10 vezes o peso das partículas de polímero reticulado é aplicado e espalhado uniformemente sobre diferentes pedaços de pele. Após uma 15 hora, um sebômetro que funciona sob o princípio de fotometria de manchas de substâncias graxas é usado em três manchas em cada pedaço de pele para determinar uma leitura média do teor de óleo em $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Estas leituras são comparadas com leituras das loções controle dos 20 exemplos comparativos E a G sem contas e são mostradas na figura 8. A figura 8 mostra que as leituras do sebômetro para todas as loções com copolímero reticulado 56:44 são mais baixas que os controles ao mesmo nível de dosagem de

sebo artificial. A figura 8 mostra que mesmo quando as partículas de polímero reticulado são carregadas com 5 vezes seu peso com um ingrediente ativo, neste caso OMC, é possível o controle de sebo. Os resultados da figura 8 5 ilustram a descoberta surpreendente de que composições para tratamento da pele ou dos cabelos da presente invenção, que são úteis para liberar um ingrediente ativo aos cabelos ou à pele ao longo de um período de tempo estendido, também são úteis para embeber e, 10 consequentemente, controlar sebo suprimindo assim brilhos oleosos na pele e no cabelo. O controle de sebo é até possível se as partículas reticuladas forem pesadamente carregadas com um ingrediente ativo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de liberação controlada, caracterizada pelo fato de compreender:
 - (A) uma pluralidade de partículas de polímero reticuladas de metacrilato de isobornila e metacrilato de laurila copolimerizados; e as ditas partículas de polímero reticulado sendo carregadas com
 - (B) um ingrediente ativo para cuidado da pele ou do cabelo,
- 10 a proporção em peso do ingrediente ativo (B) para as partículas de polímero (A) sendo de 0,05:1 a 50:1.
2. Composição de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a proporção em peso de ingrediente ativo (B) para as partículas de polímero (A) ser de 0,2 a 20:1.
- 15 3. Composição de liberação controlada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de as partículas de polímero reticuladas terem um tamanho médio volumétrico de partícula de 2 a 100 micra nos seus menores diâmetros.
- 20 4. Composição de liberação controlada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de o ingrediente ativo ser um composto lipofílico.
5. Composição de liberação controlada, de acordo com 25 qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de o ingrediente ativo ter um parâmetro de solubilidade de 7 a 12 (cal/cm^3) $^{1/2}$.
- 30 6. Composição de liberação controlada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de ser na forma de uma composição para cuidado dos cabelos.
7. Método para liberar um ingrediente ativo à pele ou ao cabelo ao longo do tempo, caracterizado pelo fato de compreender contatar a pele ou o cabelo com a composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 6.
- 35 8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado

pelo fato de um ingrediente ativo ser liberado à pele ou ao cabelo ao longo de um período de tempo e a quantidade de sebo ou pele ou cabelo ser controlada.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações
5 7 ou 8, caracterizado pelo fato de o ingrediente ativo ser um ingrediente não medicinal.

1/4

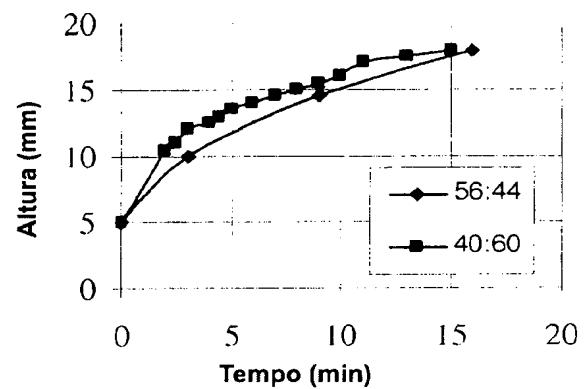


FIG.1

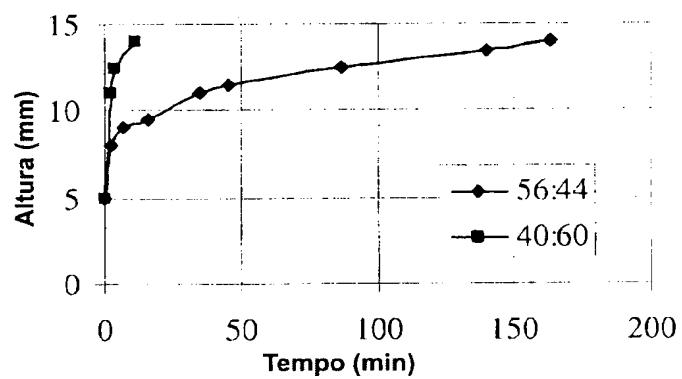


FIG.2

2/4

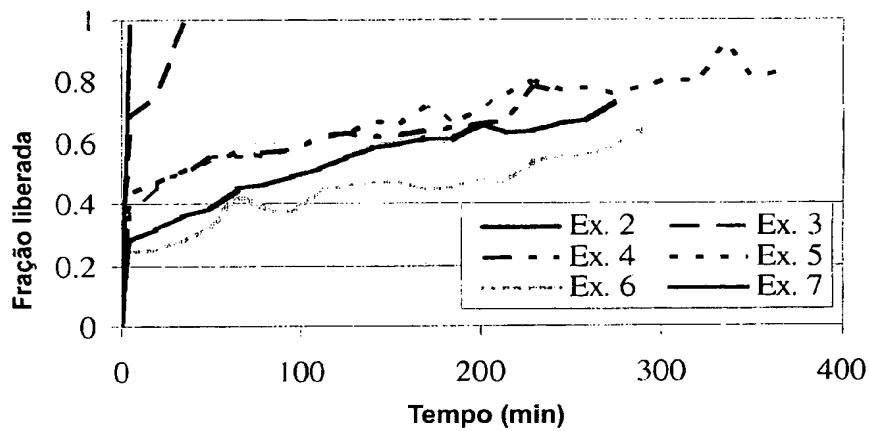


FIG.3

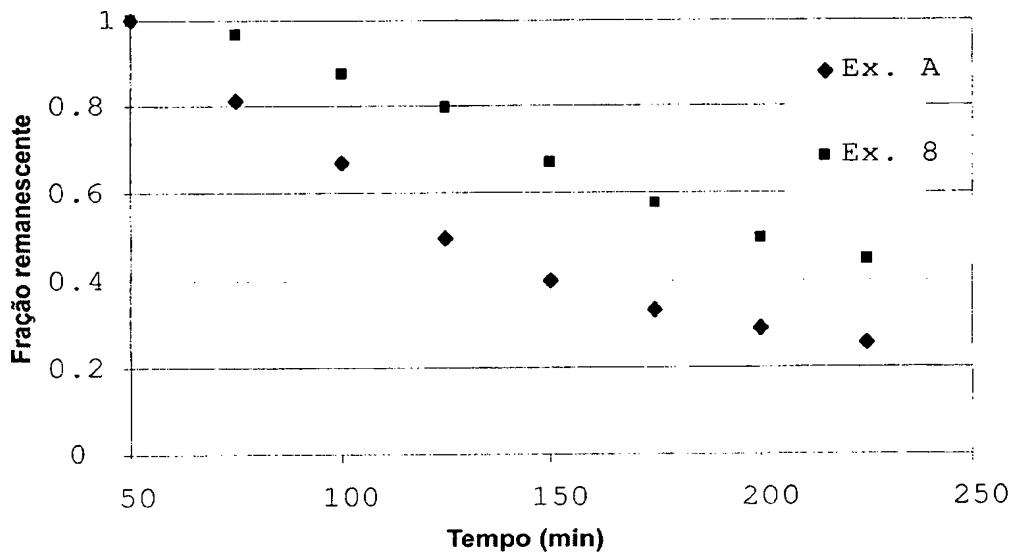


FIG.4

3/4

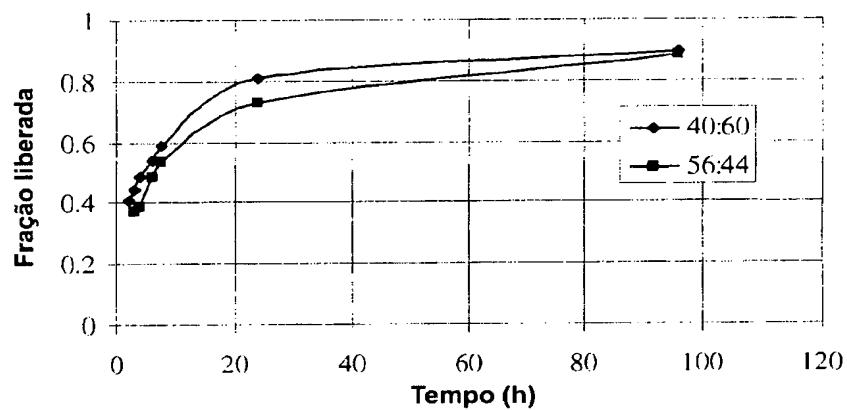


FIG.5

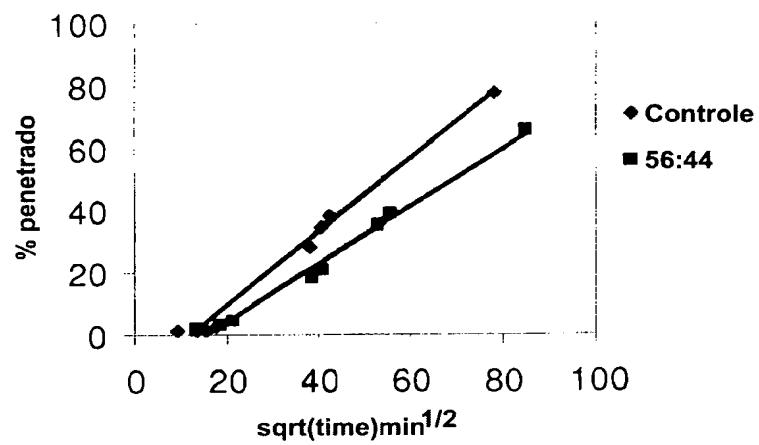


FIG.6

4/4

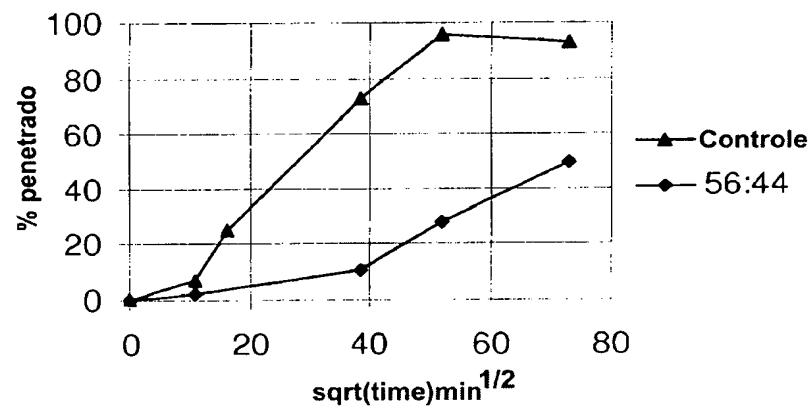


FIG.7

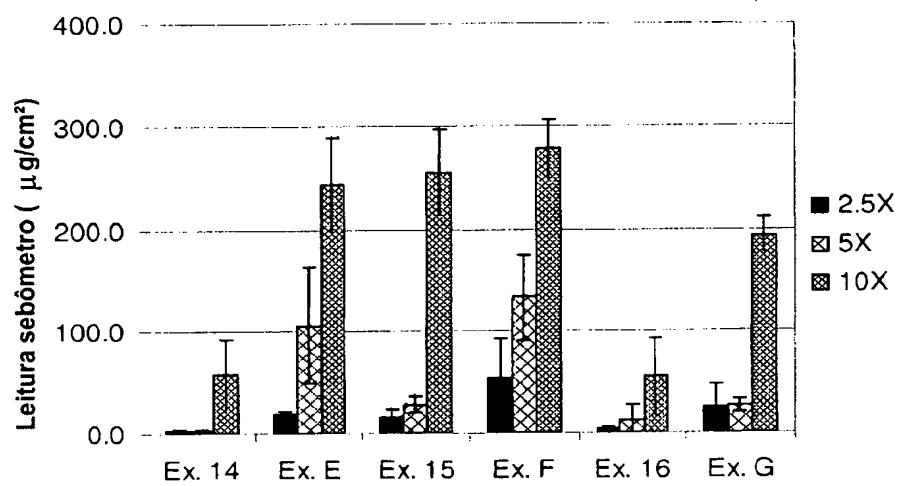


FIG.8

RESUMO

"COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA E MÉTODO PARA LIBERAR UM INGREDIENTE ATIVO À PELE OU AO CABELO AO LONGO DO TEMPO".

- 5 A presente invenção refere-se a uma composição que compreende (A) uma pluralidade de partículas de polímero reticulado, o dito polímero sendo o produto de polimerização de pelo menos duas unidades de monômero selecionadas do grupo consistindo de compostos
10 monoalquenil aromático, alquil ésteres derivados de um álcool saturado e ácido acrílico ou metacrílico, e vinil ésteres de um ácido carboxílico alifático; e as ditas partículas de polímero reticulado sendo carregadas com (B) um ingrediente ativo, a proporção em peso do
15 ingrediente ativo (B) para as partículas de polímero reticulado (A) sendo de 0,05 a 50:1 que é útil para liberar o ingrediente ativo ao longo de um período de tempo estendido enquanto que controlando sebo na pele e no cabelo.