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

(11) PI 0519431-8 B1

(22) Data do Depósito: 04/10/2005

(45) Data de Concessão: 04/02/2020

(54) Título: USO DE UM RECIPIENTE DE MATERIAL PLÁSTICO CONTENDO ADITIVO INORGÂNICO

(51) Int.Cl.: B65D 1/02; B65D 65/38; A61K 31/573; B32B 27/20.

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2004 EP 04 030418.0.

(73) Titular(es): M & P PATENT AKTIENGESELLSCHAFT.

(72) Inventor(es): CLAUDIA MATTERN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2005010656 de 04/10/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/066645 de 29/06/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/06/2007

(57) Resumo: USO DE UM RECIPIENTE DE MATERIAL PLÁSTICO CONTENDO ADITIVO INORGÂNICO. A presente invenção refere-se ao uso de um recipiente, feito de um material plástico contendo aditivo inorgânico, para reduzir a interação físico/química entre o recipiente e uma formulação contendo óleo, gordura e/ou cera contida nele.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE UM RECIPIENTE DE MATERIAL PLÁSTICO CONTENDO ADITIVO INORGÂNICO".**

Descrição

A presente invenção refere-se ao uso de um recipiente de um material plástico contendo aditivo inorgânico.

Descrição da Técnica Relacionaa

Recipientes de plástico são prontamente usados para preparações farmacêuticas. Entretanto, sabe-se que, devido a seu caráter, têm algumas limitações. Assim, para suprimir a reatividade de recipientes de polietileno ou polipropileno e seus copolímeros/misturas com certas substâncias químicas, usam-se vários métodos: evitam-se plastificantes que, de outra forma, aumentaria a motilidade das moléculas da cadeia, usam-se polímeros de densidade mais elevada ou misturas de poliolefinas (por exemplo, polipropileno/poliacrilato), a espessura da parede é aumentada, ou os recipientes são embrulhados (por exemplo, folha de alumínio) ou lacrados (por exemplo, fluoração, silicone).

A patente norte-americana nº 4.123.417 (Finberg, 1978) reivindica que a tenacidade de LDPE pode ser aumentada por uma mistura que compreenda polietileno de baixa densidade contendo um copolímero de etileno-propileno amorfo com uma certa quantidade de cristalinidade e um teor de etileno especificado.

A patente norte-americana nº 4.546.882 (Hsu et al., 1985) reivindica uma embalagem de múltiplas camadas para produtos contendo óleo, que compreende uma camada de barreira de óleo de náilon ou álcool etileno vinílico.

A patente norte-americana nº 5.500.261 (Takei et al., 1996) reivindica um recipiente resistente a óleo compreendendo uma composição de resina misturada com temperaturas de transição de vidro especificadas.

A patente norte-americana nº 6.800.363 (Su et al., 2004) reivindica uma película que não se distorce na presença de óleos alimentares, usando uma película de múltiplas camadas poliolefínicas com uma camada

de pele de partículas porosas absorventes de óleo (carbonato de cálcio, dióxido de silício, sílica amorfa, aluminossilicato de sódio, carvão ativado) e uma camada metalizada.

A patente norte-americana nº 6.815.506 (Takashima et al., 2004) reivindica uma composição elastomérica termoplástica resistente a óleo compreendendo uma resina de propileno, uma borracha acrílica contendo grupos insaturados e uma carga inorgânica para composições de borracha, de preferência sílica.

Outros aditivos também são comuns para melhorar as propriedades de plásticos. De grande importância são os pigmentos e estabilizadores de ultravioleta (pigmentos orgânicos e inorgânicos, corantes, benzofenona, aminas bloqueadas, etc.). Esses cobrem um amplo espectro de exigências, como estabilidade térmica, resistência à luz e condições climáticas, em que o dióxido de titânio (TiO_2) é o mais comum em substâncias farmacêuticas. O TiO_2 é uma substância inerte conhecida por seu amplo espectro de absorção de UV e não-migração (movimento na direção da formulação medicamentosa).

Sumário da Invenção

É um objetivo da invenção fornecer um uso alternativo de recipientes feitos de um material plástico contendo aditivo, esses recipientes contendo uma formulação que contenha óleo, gordura e/ou cera.

Esse objetivo é atingido com o uso de um recipiente, feito de um material plástico contendo aditivo, para reduzir a interação físico/química entre o recipiente e uma formulação contendo óleo, gordura e/ou cera contida nele.

De preferência, a interação físico/química é a adsorção da formulação no material plástico.

O aditivo inorgânico é dióxido de titânio (TiO_2), dióxido de titânio superficialmente tratado ou uma mistura dos mesmos.

O aditivo está presente no material plástico em uma quantidade entre 0,1 e 10% em peso, mais preferivelmente entre 0,1 e 5% em peso e, o mais preferivelmente, de cerca de 2% em peso, com base no peso do mate-

rial plástico.

O material plástico pode compreender poliolefina.

De preferência, a poliolefina é selecionada do grupo de polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno e propileno ou uma mistura dos mesmos.

Mais preferivelmente, o material plástico compreende polietileno de baixa densidade (LDPE).

O material plástico pode ser adequado para moldagem por insuflação com extrusão.

A formulação compreende pelo menos um hormônio esteróide dissolvido ou em suspensão em óleo, gordura e/ou cera.

Mais preferivelmente, o hormônio esteróide é um fármaco de hormônio sexual, de preferência testosterona, e a formulação também compreende pelo menos um veículo lipofílico ou parcialmente lipofílico; e um composto ou uma mistura de compostos com atividade redutora de tensão superficial, em uma quantidade eficaz para geração *in situ* de uma emulsão por contato da formulação com água.

Finalmente, a formulação é, de preferência, para aplicação nasal, de preferência a um mamífero.

Um polietileno de baixa densidade preferido é, por exemplo, o Lupolen® 1840 H. Além disso, uma formulação preferida pode ser a apresentada na EP 03025769.5.

Surpreendentemente, descobriu-se que um recipiente de um material plástico contendo aditivo inorgânico pode ser vantajosamente utilizado para manter formulações contendo óleo, gordura e/ou cera, por exemplo, formulações oleosas de hormônios esteróides, pelo fato de o uso desse recipiente reduzir interações físico-químicas do recipiente e a formulação, particularmente a adsorção da formulação no material plástico.

Surpreendentemente, o inventor descobriu que TiO_2 também pode ser usado para uma finalidade para a qual não era até agora destinado: ao ser adicionado a um material de embalagem plástica, pode-se evitar a interação físico-química de certas formulações oleosas com o recipiente, o

que restringia seu uso.

As abordagens realmente feitas, lidando com a interação de óleo - plástico, não usavam agentes auxiliares de aditivo inorgânico nem se descreveu a possibilidade de proteger uma formulação contendo hormônio esteróide correspondente contra a adsorção no plástico.

Descrição Detalhada da Invenção

Em formas de aplicação nasal, a adequação do dispositivo para administração é da maior importância. Isso se aplica a uma melhor aceitação pelo paciente por uma administração conveniente. Mas isso também se aplica a necessidades farmacêuticas, como a uniformidade da dose emitida e a compatibilidade da formulação com o material de embalagem primária. Em aplicações farmacêuticas, é essencial usar material inerte para a embalagem primária; a formulação galênica, o ingrediente ativo e os excipientes não devem ser influenciados de maneira adversa por nenhuma interação.

Em princípio, há dois materiais e dois tipos de embalagem para formulações nasais: vidro versus plástico e recipientes de múltiplas doses versus de dose unitária. As principais vantagens dos materiais plásticos são sua flexibilidade, que permite uma ampla gama de desenhos, baixo peso, resistência a quebrar e fácil manipulação. São particularmente adequados para aplicação nasal os recipientes de dose unitária de plástico, por causa de seu pequeno tamanho, porque não é necessário nenhum mecanismo de bomba nem a adição de conservantes à formulação de produto.

Como material de partida para esses recipientes plásticos, usam-se polietileno ou polipropileno e seus copolímeros. As possíveis desvantagens com relação a seu uso são a permeabilidade ao oxigênio, resistência ruim a UV e, devido ao caráter não-polar, grau de cristalinidade e massa molar, a resistência ruim a algumas substâncias químicas.

Assim, o polietileno e o polipropileno em geral não são resistentes a hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos e seus derivados halogenados, assim como a substâncias de baixa volatilidade, como gorduras, óleos e ceras. Incompatibilidades que podem ser observadas são a adsorção das substâncias químicas no plástico, difusão e inchamento por substâncias

químicas ou mesmo dissolução nas substâncias químicas.

Por outro lado, derivados de hidrocarbonetos, como hormônios esteróides, são prontamente formulados usando-se óleo como veículo para aumentar sua solubilidade e tempo de ação. Para evitar os problemas de estabilidade causados pela embalagem primária, essas formulações oleosas - no maioria dos casos injetáveis - normalmente são colocadas em dispositivos de vidro. Esse tipo de embalagem, entretanto, não é adequado para todas as formas de aplicação, por exemplo, não para formulações oleosas para aplicação nasal. Com relação a dispositivos de múltiplas doses, a razão é que, embora a garrafa possa ser de vidro, sempre há partes do dispositivo, como a bomba, que são de material plástico. Com relação a dispositivos de dose unitária, a razão é que esses, pelo menos no caso de formulações viscosas que tenham de ser espremidas, não podem ser feitos de vidro, mas moldados com plásticos, principalmente pela tecnologia de insuflar-encher-lacrar.

Como exemplo das considerações acima mencionadas, mostram-se, na tabela 1, os resultados de testes que investigam a estabilidade de formulações contendo o hormônio esteróide testosterona em recipientes de diferentes materiais.

Tabela 1: Estabilidade de formulações contendo testosterona em recipientes de diferentes materiais

Material da embalagem primária	Formulação	Fármaco restante após o armazenamento (%)
LDPE	À base de óleo	≈ 30%
PP	À base de óleo	≈ 50%
Vidro	À base de óleo	≈ 80%
Vidro	Metanólica	100%
LDPE + TiO_2	À base de óleo	100%

O termo "fármaco restante após o armazenamento" é a quantidade de testosterona restante na formulação após armazenamento durante 22 horas. O fármaco restante foi medido pela técnica de HPLC.

É óbvio que há uma interação complexa do fármaco com a for-

mulação oleosa e da formulação oleosa com o material de embalagem primária. Por razões clínico-farmacêuticas, entretanto, preferiu-se a formulação à base de óleo e um dispositivo de dose unitária para embalagem. Assim, algum esforço foi despendido pelo requerente usando procedimentos complicados para resolver esse problema. Surpreendentemente, entretanto, após a adição de dióxido de titânio ao material plástico por essa simples etapa, foi possível aumentar o prazo de validade da formulação farmacêutica.

As características expostas na descrição precedente e nas reivindicações podem, tanto separadamente, quanto em qualquer combinação, ser materiais para a realização da invenção em suas diversas formas.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um recipiente, feito de um material plástico contendo aditivo inorgânico, para reduzir a interação físico/química entre o recipiente e uma formulação contendo óleo, gordura e/ou cera contida nele, caracterizado pelo fato de que o aditivo inorgânico é dióxido de titânio, e a formulação compreende pelo menos um hormônio esteróide dissolvido ou em suspensão em um óleo, gordura e/ou cera, sendo que o aditivo está presente no material plástico em uma quantidade entre 0,1 e 10% em peso, com base no peso do material plástico.

2. Uso do recipiente, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a interação físico/química é uma adsorção da formulação no material plástico.

3. Uso do recipiente, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que o dióxido de titânio é dióxido de titânio superficialmente tratado.

4. Uso do recipiente, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o aditivo está presente em uma quantidade entre 0,1 e 5% em peso, e, mais preferivelmente, de cerca de 2% em peso, com base no peso do material plástico.

5. Uso do recipiente, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o material plástico compreende poliolefina.

6. Uso do recipiente, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a poliolefina é selecionada do grupo de polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno e propileno ou uma mistura dos mesmos.

7. Uso do recipiente, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o material plástico compreende polietileno de baixa densidade (LDPE).

8. Uso do recipiente, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o material plástico é adequado para moldagem por insuflação com extrusão.

9. Uso do recipiente, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o hormônio esteróide é um medicamento de hormônio sexual, de preferência testosterona, e a formulação também compreende pelo menos um veículo lipofílico ou parcialmente lipofílico; e um composto ou uma mistura de compostos com atividade redutora de tensão superficial, em uma quantidade eficaz para geração *in situ* de uma emulsão por contato da formulação com água.

10. Uso do recipiente, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a formulação é para aplicação nasal, de preferência, a um mamífero.