

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

(21) **PI0620431-7 A2**

(22) Data de Depósito: 19/12/2006
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/70

(54) Título: USO DE UM POLIURETANO FORMADOR DE PELÍCULA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA, APLICADOR E EMLASTRO CONTENDO A REFERIDA PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 23/12/2005 EP 05 090347.5, 03/02/2006 EP 06 090023.0, 03/02/2006 EP 06 090023.0, 23/12/2005 EP 05 090347.5

(73) Titular(es): Epinamics Gmbh

(72) Inventor(es): Claus-Michael Lehr, Ines Zurdo Shröder, Patrick Franke, Stefan Bracht, Ulrich Schäfer

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006012635 de 19/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/077029de 12/07/2007

(57) Resumo: USO DE UM POLIURETANO FORMADOR DE PELÍCULA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA, APLICADOR E EMLASTRO CONTENDO A REFERIDA PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se ao uso de poliuretanos formadores de película que encontram utilização em agentes para o cuidado dos cabelos ou de misturas desses poliuretanos com outros polímeros em preparações farmacêuticas para a aplicação dérmica ou transdérmica de substâncias ativas, bem como emplastros e preparações farmacêuticas contendo esses poliuretanos para o cuidado dos cabelos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE UM POLIURETANO FORMADOR DE PELÍCULA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA, APLICADOR E EMPLASTRO CONTENDO A REFERIDA PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA".

5 A presente invenção refere-se ao uso de polímeros formadores de películas para o cuidado dos cabelos do grupo dos poliuretanos e preparações farmacêuticas contendo esses polímeros para o cuidado dos cabelos, para a aplicação dérmica ou transdérmica de substâncias ativas. As preparações farmacêuticas são aplicadas na pele em forma líquida. Através da
10 evaporação do solvente igualmente contido, elas formam uma película flexível, cosmeticamente discreta, bem aderente, não pegajosa, a partir da qual realiza-se uma distribuição controlada de substância ativa para a pele ou através da pele para a circulação sistêmica.

 A pele humana como órgão alvo da aplicação de medicamento,
15 é utilizada atualmente sob dois aspectos: por um lado, as substâncias ativas são localmente aplicadas para o tratamento de diversas doenças dérmicas, tal como psoríase ou neurodermite. Por outro lado, as substâncias ativas podem ser administradas por via transdérmica para o tratamento de doenças sistêmicas e para a reposição hormonal.

20 Na aplicação local predominam preparações semi-sólidas, tais como pomadas, cremes ou géis. A administração transdérmica realiza-se, em geral, através de sistemas terapêuticos transdérmicos, tais como emplastos de matriz ou de reservatório. Recentemente, também são usados produtos semi-sólidos (géis hidroalcoólicos, tal como, por exemplo, Testo-
25 gel®) para a aplicação transdérmica.

 Nas formulações em gel que podem ser encontradas no mercado para a aplicação transdérmica, as substâncias ativas permeantes estão presentes como solução alcoólica. Elas são engrossadas por meio de um polímero (por exemplo, ácido poliacrílico) e aplicadas na forma de um gel
30 hidroalcoólico uma vez ao dia na pele.

 Visto que álcoois evaporam em pouco tempo, resta às substâncias ativas também um curto espaço de tempo, para chegar à epiderme. Por

isso, mais de 90% da substância ativa não chegam ao sangue, mas sim, permanecem na maior parte sobre a superfície da pele. A rápida perda do solvente leva a uma supersaturação, que leva freqüentemente à cristalização de substâncias ativas. Uma penetração é, então, consideravelmente
5 dificultada, pois a substância ativa só pode difundir na pele em forma dissolvida.

Resíduos de substância ativa não fixados na pele salvam do perigo de uma perda de dosagem, bem como de uma contaminação da roupa ou de outras pessoas.

10 Especialmente na administração transdérmica são freqüentemente necessárias áreas de aplicação muito grandes, para transportar as quantidades de substâncias ativas necessárias através da pele. Isso exige altos volumes de gel de vários mililitros por dose individual. Os pacientes consideram essa manipulação pouco prática e desagradável. Finalmente,
15 não é possível um controle da liberação de substância ativa durante um espaço de tempo mais longo das preparações clássicas em gel.

Em contrapartida, no caso de sistemas terapêuticos transdérmicos, geralmente é possível uma liberação controlada de substância ativa, contudo, via de regra, o número de dosagens oferecidas é limitado por motivos logísticos de venda. Por isso, a venda de uma dosagem individual ao
20 paciente é apenas limitadamente possível. Com respeito à superfície de contato do sistema terapêutico transdérmico para a pele, também são impostos limites ao espaço da dosagem. Emplastos com um tamanho além dos 20 cm², apresentam pouco conforto de uso devido a sua grande área de fixação
25 na pele. Outras desvantagens são irritações da pele provocadas pela camada adesiva do emplastro, bem como suas lesões cosméticas. Além disso, a produção de emplastos transdérmicos exige equipamentos e procedimentos caros.

No passado já foram oferecidas propostas de soluções para muitas das desvantagens mencionadas acima. Dessa maneira, a EP
30 1150661B1 reivindica um "spray" tópico contendo uma composição formadora de película e uma ou mais substâncias ativas. Esse spray contém, entre

outros, polímeros formadores de película. Aplicado na pele, ele fornece uma película de respiração ativa, flexível, bem aderente.

O objetivo da presente invenção é desenvolver preparações farmacêuticas alternativas, que – aplicadas na pele – formam uma película melhor com respeito à permeação da substância ativa, em comparação com as preparações conhecidas.

Esse objetivo foi resolvido de acordo com a invenção, através do uso de um poliuretano formador de película, que geralmente encontra emprego em agentes para o cuidado dos cabelos ou de uma mistura deste poliuretano com diversos outros polímeros em preparações farmacêuticas, para a aplicação dérmica ou transdérmica de substâncias ativas.

Verificou-se, que os poliuretanos usados em agentes para o cuidado dos cabelos mostram, surpreendentemente, com respeito a flexibilidade, durabilidade na pele e atividade respiratória, propriedades similar boas tais como as preparações com polímeros conhecidos (tal como, por exemplo, Eudragit®) com permeação da substância ativa nitidamente elevada.

Para isso, os poliuretanos formadores de película são dissolvidos ou suspensos junto com uma ou mais substâncias ativas em um solvente adequado e adição de eventuais coadjuvantes e a preparação farmacêutica preparada dessa maneira é aplicada líquida na pele.

A aplicação da preparação farmacêutica formada dessa maneira também é possível sobre as unhas, por exemplo, para o tratamento de psoríase de unha ou micose de unha (onicomicose).

Após a evaporação do solvente na pele, a preparação farmacêutica forma uma película fina flexível invisível. Da película formada, uma ou mais substâncias ativas podem ser distribuídas através do reservatório de polímero formado, de maneira controlada, à pele ou através da pele na circulação sistêmica. O método de aplicação aqui proposto destaca-se por uma única aplicação, por exemplo, através de atomização ou pincelagem da preparação farmacêutica, uma dosagem flexível e por uma liberação controlável da substância ativa durante um espaço de tempo mais longo. A película formada mostra boa adesão na pele com pequeno potencial de irritação e uma

aparência discreta. Através da fixação da substância ativa da película na pele, evita-se uma perda de substância ativa pelo contato com a roupa ou uma contaminação de outras pessoas. Uma outra vantagem da presente invenção, é que diferentemente da preparação de emplastros transdérmicos, não são necessários equipamentos ou procedimentos caros. Os diferentes componentes são meramente dissolvidos ou suspensos no solvente e envasados. A aplicação da solução pode ser efetuada independente da condição da pele. Ao contrário do emplastro, que deveria ser aplicado em um local liso, sem cabelos, a presença de cabelos ou ruga não representa nenhum problema.

Durante a evaporação do solvente, não se realiza qualquer recristalização das substâncias ativas usadas. Muito mais, forma-se uma solução supersaturada, que mostra uma alta atividade termodinâmica. Com isso, a permeação da substância ativa na pele é eficientemente transportada. A substância ativa não cristaliza também na película seca, mas sim, apresenta-se dissolvida. Isso permite uma difusão dentro da película, de maneira que a substância ativa pode difundir para a superfície limite também após a secagem da película e ser distribuída à pele. Nas formulações, é possível incorporar ou uma única substância ativa ou várias substâncias ativas (por exemplo, estrogênios, tal como etinilestradiol em combinação com gestagênios, tal como levonorgestrel), que em seguida, são transportadas juntas, respectivamente, paralelamente através da pele. A recristalização da substância ativa é impedida através dos poliuretanos para o cuidado dos cabelos e ao mesmo tempo, sua absorção pela pele é termodinamicamente favorecida.

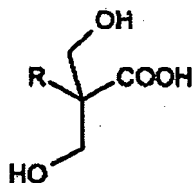
Polímeros para o cuidado dos cabelos apropriados para o uso em preparações farmacêuticas de acordo com a invenção, pertencem ao grupo dos poliuretanos. Os poliuretanos usados nos produtos para o cuidado dos cabelos, isolados ou em combinação com outros polímeros, tais como, por exemplo, acrilatos, prestam-se de modo particularmente bom para essa aplicação, pois as películas formadas apresentam uma alta flexibilidade, ao mesmo tempo, com alta estabilidade. Exemplos de poliuretanos adequados

podem ser conferidos na seguinte listagem. Na listagem, os poliuretanos são enumerados conforme seus nomes comerciais. A designação do poliuretano e o respectivo fabricante atual são indicados no parênteses correspondente.

- Luviset[®] P.U.R. (poliuretano-1, BASF),
- 5 - DynamX[®] (poliuretano-14 e copolímero de AMP-acrilato, National Starch and Chemical),
- Avalure[®] UR 405, Avalure[®] 425 (poliuretano-2, Noveon),
- Avalure[®] UR 445 (poliuretano-4, Noveon),
- Avalure[®] UR 450 (copolímero de polipropilenoglicol-17/isoforonodiisocianato/ácido dimetilpropiónico, Noveon)
- 10 Aquamere[™] A/H (polivinilpirrolidona/policarbamila/éster poliglicólico)
- Aquamere[™] C (polivinilpirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetila/policarbamil/éster poliglicólico)
- 15 - Aquamere[™] S (polivinilpirrolidona/dimeticonilacrilato/policarbamil/éster poliglicólico).

Prefere-se usar um poliuretano linear carboxilado integralmente reagido, eventualmente neutralizado, que abrange o produto de reação de

(1) um ou mais ácido(s) carboxílico(s) substituído (s) por 2,2-hidroximetila, representado pela fórmula I, na qual R representa hidrogênio ou C₁-C₂₀-alquila, presente em uma quantidade de peso, que é suficiente, para fornecer 0,35 – 2,25 miliequivalentes de funcionalidade carboxila por grama de poliuretano,

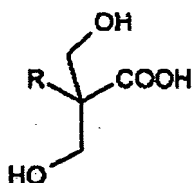


Fórmula I

- (2) 10 – 90% em peso, em relação ao peso do poliuretano, de um ou mais composto(s) orgânico(s), que em cada caso não apresenta mais do que dois átomos de hidrogênio ativos e
- 25 (3) um ou mais diisocianato(s) orgânico(s), presentes em uma quantidade,

que é suficiente, para reagir com os átomos de hidrogênio ativos do ácido carboxílico substituído por 2,2-hidroximetila e com os compostos orgânicos, com exceção do hidrogênio no carboxilato do ácido carboxílico substituído por 2,2-hidroximetila.

- 5 Os ácidos carboxílicos substituídos por 2,2-hidroximetila são representados pela fórmula I



Fórmula I

- na qual R representa hidrogênio ou C₁-C₂₀-alquila, preferivelmente C₁-C₈-alquila. Exemplos especiais abrangem ácido 2,2-di-(hidroximetil)acético, ácido 2,2-di(hidroximetil)propiónico, ácido 2,2-di(hidroximetil)butírico, ácido 2,2-di(hidroximetil)pentanóico e similares. O ácido preferido é ácido 2,2-di(hidroximetil)propiónico. Os ácidos carboxílicos substituídos por 2,2-hidroximetila estão presentes em uma quantidade, que fornece 0,35 – 2,25, preferivelmente 0,5 – 1,85 miliequivalentes de funcionalidade carboxila por grama de poliuretano e, em geral, estes são cerca de 5 – 30% em peso, do polímero de poliuretano.

- Os compostos orgânicos, que reagem com isocianato e podem ser usados para a produção dos polímeros de poliuretano de acordo com a invenção, não possuem mais do que dois átomos de hidrogênio ativos (determinados pelo método de Zerewitinoff). Normalmente, os átomos de hidrogênio ativos estão ligados a átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Esses compostos têm um peso molecular de cerca de 300 até 20.000, preferivelmente cerca de 500 até 8.000. Preferivelmente, os compostos são lineares, para impedir uma gelificação durante a polimerização, mas pequenas quantidades de compostos não lineares podem ser aplicados com a condição, que sua aplicação não provoque uma gelificação. Os compostos orgânicos estão presentes em uma quantidade de 10 – 90% em peso, preferivelmente em uma quantidade de 15 – 70% em peso, do poliuretano.

Os compostos orgânicos preferidos com dois átomos de hidrogênio ativos são os polietileno- e polipropilenoglicóis bifuncionais lineares, especialmente aqueles, que são comercialmente usuais e são preparados através da reação de óxido de etileno (ou óxido de propileno) com água, etilenoglicol (ou propilenoglicol) ou dietilenoglicol (ou dipropilenoglicol) na presença de hidróxido de sódio como catalisador. Esses poliglicóis possuem pesos moleculares de cerca de 600 até 20.000, preferivelmente cerca de 1.000 até 8.000. É possível usar poliglicóis com peso molecular homogêneo ou uma mistura de glicóis com diferente peso molecular. É possível, também, incorporar pequenas quantidades de óxidos de alquilenos adicionais no poliglicol através de copolimerização.

Outros compostos orgânicos apropriados com dois átomos de hidrogênio ativos são aqueles, que apresentam grupos hidroxila, carboxila, amino ou mercapto. Entre estes preferem-se os compostos polihidróxi, tais como dióis de poliéteres, dióis de poliésteres, dióis de poliacetal, dióis de poliamida, dióis de poliéster poliamida, dióis de poli(éteres alquilênicos), dióis de politioéteres e dióis de policarbonatos. Compostos com dois ou mais grupos diferentes dentro dessas classes, por exemplo, aminoálcoois e aminoálcoois com dois grupos amino e um grupo hidroxila, também podem ser aplicados. Preferivelmente, utilizam-se compostos bifuncionais, embora também possam ser aplicadas pequenas quantidades de compostos tri- (e poli-)funcionais.

Dióis de poliéteres apropriados são, por exemplo, os produtos de condensação de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou tetrahidrofurano e seus produtos de co-polimerização, polimerização por enxerto ou polimerização por blocos, tais como óxido misto de etileno, condensados de óxido de propileno e os produtos de polimerização por enxerto da reação de olefinas que estão sob alta pressão com os condensados de óxido de alquilenos mencionados. Poliéteres apropriados são preparados através da condensação dos óxidos de alquilenos mencionados com álcoois polivalentes, tais como etilenoglicol, 1,2-propilenoglicol e 1,4-butanodiol.

Dióis de poliésteres, dióis de poliésteramidas e dióis de poliami-

das apropriados são preferivelmente saturados e são obtidos, por exemplo, através da reação de ácidos policarboxílicos saturados ou insaturados com álcoois polivalentes saturados ou insaturados, diaminas ou poliaminas. Ácidos carboxílicos apropriados para a preparação desses compostos abrangem, por exemplo, ácido adípico, ácido succínico, ácido ftálico, ácido tereftálico e ácido maléico. Álcoois polivalentes apropriados para a preparação dos poliésteres abrangem, por exemplo, etilenoglicol, 1,2-propilenoglicol, 1,4-butanodiol, neopentilglicol e hexanodiol. Aminoálcoois, tal como etanolamina, também são apropriados. Diaminas apropriadas para a preparação das poliésteramidas e poliamidas são, por exemplo, etilenodiamina e hexametil-

5
10

Poliacetais apropriados podem ser produzidos, por exemplo, a partir de 1,4-butanodiol ou hexanodiol e formaldeído. Politioéteres apropriados podem produzidos, por exemplo, através da condensação de tiodiglicol isolado ou em combinação com outros glicóis, tais como etilenoglicol, 1,2-propilenoglicol ou com outros compostos polihidróxi, tal como publicado acima. Compostos polihidróxi, que já contêm grupos uréia ou uretano e álcoois polivalentes naturais, que podem ser ulteriormente modificados, por exemplo, óleo de rícino e carboidratos, também podem ser usados.

15

Na preparação do polímero de poliuretano pode ser desejável, submeter o polímero, adicionalmente ao composto orgânico com não mais do que dois átomos de hidrogênio ativos, que em muitos casos possui um peso molecular elevado, a um prolongamento de cadeia, com o emprego de um composto orgânico com um peso molecular mais baixo, preferivelmente de menos do que cerca de 300 e mais do que 60. Prolongadores de cadeias típicos abrangem glicóis saturados ou insaturados, tais como etilenoglicol, dietilenoglicol, trietilenoglicol e similares; aminoálcoois, tais como etanolamina, propanolamina, butanolamina e similares; aminas primárias alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas e heterocíclicas mono- e dialcoxiladas, tais como

20
25
30

N-metildietanolamina, N-oleildietanolamina, N-ciclohexildiisopropanolamina, N,N-dihidroxietil-p-toluidina, N,N-dihidroxiopropilnaftilamina e similares; diaminas, tais como etilenodiamina, piperazina, N,N-bis-gama-aminopropil-N-

metilamina e similares; ácidos carboxílicos, inclusive ácidos dicarboxílicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos e heterocíclicos, tais como ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido sebáico, ácido tereftálico, ácido naftalen-1,5-dicarboxílico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido diglicólico, ácido quinolínico, ácido lutidínico e similares; ácidos aminocarboxílicos, tais como glicina, alfa- e beta-alanina, ácido 6-aminocaprônico, ácido 4-aminobutírico, ácido p-aminobenzóico, ácido 5-aminonaftóico e similares. Os prolongadores de cadeias preferidos são dióis alifáticos.

Os poliisocianatos orgânicos ou misturas de poliisocianatos, que podem ser reagidos com o composto orgânico, são poliisocianatos alifáticos ou aromáticos ou suas misturas. Os poliisocianatos são preferivelmente diisocianatos, para que resulte um polímero linear, embora possam ser aplicadas pequenas quantidades de isocianatos trifuncionais junto com os diisocianatos. O isocianato está presente em uma quantidade, que é suficiente, para reagir com os átomos de hidrogênio ativos do ácido carboxílico substituído por 2,2-hidroximetila e os compostos orgânicos, com exceção do hidrogênio no carboxilato do ácido carboxílico substituído por 2,2-hidroximetila. Essa quantidade varia, dependendo da quantidade de ácido carboxílico e compostos orgânicos.

Exemplos de diisocianatos abrangem, sem contudo, estar limitado aos mesmos, metilenodi-p-fenildiisocianato, metilen-bis(4-ciclohexilisocianato), isoforonodiisocianato, toluenodiisocianato, 1,5-naftalenodiisocianato, 4,4'-difenilmetanodiisocianato, 2,2'-dimetil-4,4'-difenilmetanodiisocianato, 4,4'-dibenzildiisocianato, 1,3-fenilenodiisocianato, 1,4-fenilenodiisocianato, misturas de 2,4- e 2,6-toluenodiisocianato, 2,2'-dicloro-4,4'-difenilmetanodiisocianato, 2,4-dibromo-1,5-naftalenodiisocianato, butan-1,4-diisocianato, hexan-1,6-diisocianato, ciclohexan-1,4-diisocianato.

Caso não se queira prolongar a cadeia de polímero, a reação do diisocianato com o composto orgânico, que contém dois átomos de hidrogênio ativos, é interrompida através da adição de um composto monofuncional, contendo hidrogênio ativo, para, desse modo, gastar qualquer funcionalidade

isocianato residual. Exemplos desses interruptores de cadeia são bem conhecidos nesse campo científico; para os presentes sistemas, o interruptor de cadeia preferido é etanol.

A polimerização dos uretanos no meio de reação é efetuada com ou sem catalisadores típicos conhecidos no campo científico para a reação com uretanos. Catalisadores apropriados abrangem dilaurato de dibutilestanho, os sais de estanho(II) de ácidos carboxílicos com 2 até 18 átomos de carbono, tais como laurato de estanho(II), estearato de estanho(II), acetato de estanho(II), butirato de estanho(II), octoato de estanho(II) e similares, bem como suas misturas. Outros catalisadores apropriados abrangem óxido de dibutilestanho, sulfeto de dibutilestanho, resinato de chumbo, benzoato de chumbo, salicilato de chumbo, etil-hexanoato de chumbo, oleato de chumbo, acetilacetato de ferro, benzoato de cobalto, tetra (2-etil-hexil)-titanato, titanato de tetrabutila e similares. Muitos outros compostos aceleram a reação de um grupo hidroxila ou outro grupo com um isocianato antes do que certas outras reações do grupo isocianato e cada um desses compostos pode ser usado. Os técnicos selecionarão um catalisador especial, para conferir marcas características às reações de uretano individuais. Os compostos especiais mencionados acima são os compostos preferidos e são mencionados como elucidativos e não restritivos. Adicionalmente, pode ser usada qualquer amina terciária apropriada, por exemplo, trietilenodiamina, N-etilmorfolina, N-metilmorfolina ou 4-dimetilamino-etilpiperazina, ou isolada ou junto com o catalisador de metal.

No que se refere à proporção dos participantes da reação, então, eles devem ser selecionados de maneira tal, que a proporção molecular de grupos isocianato para átomos de hidrogênio ativos seja tão próxima de 1 : 1 quanto possível. Seguramente, nem sempre obter-se-á essa proporção exata na prática; por isso, deveria almejar-se uma proporção de entre cerca de 0,7 : 1 e 1,3 : 1 e preferivelmente entre cerca de 0,9 : 1 e 1,2 : 1 e qualquer excesso de diisocianato pode, tal como debatido acima, ser suprimido com o composto monofuncional, contendo hidrogênio ativo.

A polimerização para produzir poliuretanos é efetuada por pro-

cessos de polimerização conhecidos, que são bem conhecidos pelos técnicos. Processos de polimerização e condições de reação exemplares são mencionados nos exemplos da DE 69401230T2.

5 O uso do copolímero poliuretano-14-AMP-acrilato (DynamX®) é particularmente preferido.

Os polímeros para o cuidado dos cabelos do grupo dos poliuretanos listados acima, formam películas cosmeticamente discretas e flexíveis. Películas cosmeticamente discretas e flexíveis estão sempre presentes, quando a película formada é transparente e quase não fixa ou fixa apenas moderadamente a pele. Uma forte fixação na pele levaria à formação de enrugamento indesejado. O uso confortável e a atratividade cosmética seriam reduzidos. Durante um período de uso de pelo menos 24 horas, as películas mostram uma aderência satisfatória (isto é, nenhuma descamação ou separação) e apresentam uma flexibilidade tão alta, que durante esse tempo não se formam fissuras. Do mesmo modo, pode ser cogitada uma duração de uso mais prolongado de 72 – 84 horas – isso corresponderia a uma aplicação de duas vezes por semana.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção, combina, nesse caso, uma única aplicação e uma dosagem flexível. Ela é de rápida secagem, não pegajosa e bem aderente. A liberação de substância ativa é controlável durante um espaço de tempo mais longo. Para hormônio, obtém-se nesse caso, uma permeação de substância ativa através da epiderme humana maior do que nos emplastos hormonais comerciais, respectivamente, de soluções etanólicas de mesma concentração. Não há contaminação da roupa ou de outras pessoas.

Por motivos de viscosidade e cosméticos, a concentração do poliuretano formador de película para o cuidado dos cabelos pode mover-se apenas dentro de certos limites nas preparações farmacêuticas. Uma fração de polímero demasiadamente alta leva a um nítido aumento da viscosidade. Uma aplicação, por exemplo, através de atomização, seria mais difícil desse modo. Uma outra consequência, seria a formação de películas espessas demais, que novamente poderiam provocar uma forte fixação da pele e, com

isso, uma formação de enrugamento indesejado. A espessura das películas de polímeros formadas dessa maneira através da aplicação da preparação farmacêutica, encontra-se acima de 1 μm e não pode ultrapassar 100 μm . Espessuras de películas preferidas encontram-se entre 5 μm e 50 μm .

5 Visto que, no entanto, a quantidade do poliuretano contido tem influência sobre a capacidade de carga da substância ativa, deve-se fixar para cada poliuretano individualmente uma faixa de concentração que, dependendo das propriedades do polímero e da substância ativa, produz uma película, que possibilita uma permeação satisfatória da substância ativa du-
10 rante o espaço de tempo desejado e, ao mesmo tempo, corresponde às exigências cosméticas (nenhuma formação de enrugamento). Neste caso, a concentração de poliuretano na preparação farmacêutica líquida (sem agente propulsor) pode assumir valores entre 0,01 até 40% (p/p), preferivelmente de 5 até 30%.

15 Além disso, as películas de poliuretano mostram apenas uma pequena oclusividade, isto é, uma permeabilidade de vapor de água maior do que $0,05 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ (determinação de acordo com Ph. Brit 1993 apêndice XXJ). Dessa maneira, elas também são apropriadas para tempos de aplicação mais longos.

20 A preparação farmacêutica também de acordo com a invenção contém, além de um ou vários dos poliuretanos mencionados acima, eventualmente como mistura com outros polímeros, pelo menos um solvente apropriado, bem como pelo menos uma substância ativa.

 Como substâncias ativas tomam-se em consideração outras as
25 substâncias com eficácia medicamentosa, que podem ser incorporadas nas soluções de poliuretano e permitem uma aplicação dérmica ou transdérmica nas indicações correspondentes. A aplicação de substâncias ativas para a terapia de doenças dérmicas, tais como, por exemplo, de micoses, por meio da preparação farmacêutica de acordo com a invenção, também é concebível.
30 Dessa maneira, as lesões da pele podem ser visadamente tratadas, por exemplo, borrifando com a solução de poliuretano. Para o tratamento da pele ferida deve-se observar particularmente a compatibilidade do solvente.

A seguinte listagem cita substâncias ativas, que são apropriadas para a aplicação com as preparações farmacêuticas de acordo com a invenção:

Para a aplicação transdérmica são apropriados:

- 5 - androgênios, tais como testosterona e seus ésteres (tais como, por exemplo, dipropionato de testosterona), 7-metil-11-flúor-19-nortestosterona ou 7-metil-19-nortestosterona
- estrogênios, tais como etinilestradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol e estrogênio eqüino conjugado,
- 10 - gestagênios, tais como progesterona, hidprogesterona, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, drospirenona, dihidrogesterona, norelgestromina, levonorgestrel, dienogest, linestrenol, etonogestrel, medrogestona, nesterona e acetato de ciproterona
- antagonistas do receptor m-colina, tais como scopolamina, cloreto de tróspio, tiotrópio e homatropina
- 15 - prostaglandinas, tais como dinoprost, misoprostol, sulprostona e gemeprost;
- bem como danazol, finasterida, raloxifen, nicotina, oxitocina, nitroglicerina, fentanila, naloxon, bupropiona, clonidina, propranolol, metoprolol, diltiazem,
- 20 nicardipina, captoril, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, dime-tilisosorbida, talinolol, lidocaína, propipocaína, diazepam, midazolam, metilfenidato, parathormônio, rotigotina, insulina, oxibutinina, sulfaguanidina e/ou zidovudina,
- inclusive suas formas quirais e sais farmaceuticamente aceitáveis.

25 Para a aplicação dérmica são apropriados:

- oligômeros de catequinas, que podem ser incluídos nos taninos, oligômeros de galotanas com derivados de flavan, ácidos fenolcarboxílicos, ácido gálico e seus derivados açúcares esterificados
- antissépticos, tais como clorexidina, triclosan e etacridina
- 30 - antibióticos, tais como ácido fusidínico, eritromicina, roxitromicina, claritromicina, espiramicina, minocilina, clindamicina, neomicina B, kanamicina, gentamicina, amicacina, tobramicina, netilmicina, metronidazol, nimorazol,

- tinidazol, polimixina B, colistina, tirotricina, bacitracina, mupirocina e cefalexina
- antimicóticos, tais como cetoconazol, itraconazol, anfotericina B, griseofulvina, fluconazol, amorolfina, flucitosina, terbenafina, naftifina, ciclopirox, naticina, nistatina, ácido undecilênico e isoconazol
 - corticosteróides tópicos, tais como metilprednisolonaceponato, propionato de clobetasol, mometasonfuorato, hidrocortisona, 17-benzoato de betametasona, prednicarbat, valerato de diflucortolona, triamcinilonacetona, amcinonida, desoximetasona, fluocortolona e fluticasona
 - imunomoduladores tópicos (macrolidas), tais como tacrolimus e pimecrolimus, mas também epotilona
 - os anti-histamínicos azelastina, fexofenadina, levocarbastina, loratadina, mizolastina, clemastina, bamipina, cetirizina, dimetidina, cetotifen e emedastina
 - os imunossupressores ciclosporina, azatioprina e micofenolatmofetila,
 - as antralinhas cignolina e ditranol,
 - os análogos da vitamina D3 calcipotriol e tacalcitol
 - os retinóides tópicos tretinoína, isotretinoína, acitretina, adapaleno e tazaroteno
 - os citostáticos metotrexat, 5-fluorouracila, 5-hidroxitamoxifen, zinco-pirition e fludarabina
- os derivados do estilbeno protetores de ultravioleta,
- os extratos vegetais extrato de chá verde, extrato de Centella asiática, extrato de córtex de salgueiro, extrato de bétula, óleo de Melaleuca alternifolia, extrato de folhas de oliveira, extrato de Aloe vera, extrato de malmequer, extrato de flores de maracujá, extrato de hamamelis, extrato de camomila, extrato de folhas de uva-ursina e extrato de raiz de alcaçuz, por exemplo, como ácido 18 β -gliciretínico (combinação de Zn) ou suas misturas, bem como
 - uréia, ácido láctico, éster de ácido fumárico, ácido azelaico, hidroquinona, peróxido de benzoíla, benzoato de benzila, cetoprofeno, ibuprofeno, salicilatos, naproxeno, diclofenaco sódico e sais, cetorolac, indometacina, piroxi-

cam, nicotinamida, dipropiltalatos, aminopirina, ácido flufenamínico, cetotife-
no, polidocanol, oligonucleotídeos, si-RNA e ribozimas, RNA Decoy nucleo-
tídeos, aciclovir, penciclovir, idoxuridina, trifluridina, vidarabina, tromantadi-
na, ácido 5-aminolevulínico, lidocaína, procaína e cincocaína

5 inclusive suas formas quirais e sais farmaceuticamente aceitáveis.

Nesse caso, a substância ativa pode estar presente tanto dissol-
vida quanto também como emulsão ou suspensão.

A concentração da substância ativa na película de polímero for-
mada na preparação farmacêutica varia de acordo com o nível de substância
10 ativa a ser obtido. Ela depende da viabilidade cutânea da substância ativa e
eventualmente da presença de aumentadores de permeação na receita. No
caso das soluções, a quantidade de substância ativa a ser incorporada é
limitada pela solubilidade de saturação da substância ativa na solução. Caso
essa seja ultrapassada, a substância ativa está presente parcialmente dis-
15 solvida e parcialmente suspensa. A quantidade da substâncias ativas conti-
das na preparação farmacêutica de acordo com a invenção, encontra-se en-
tre 0,01 e 30% (p/p), preferivelmente entre 0,01 e 15% (p/p).

As películas de poliuretano de acordo com a invenção, são sis-
temas muito finos com capacidade de carga limitada. Por conseguinte, as
20 substâncias ativas são apropriadas para a aplicação através desse sistema
que ou, condicionadas estruturalmente têm uma boa viabilidade cutânea,
podem ser transportadas de maneira muito eficiente através da pele pelo
próprio sistema polímero ou por uma adição promotora de permeação ou
são altamente potentes e conseqüentemente, precisam ser aplicadas so-
25 mente em pequenas doses. Nesse caso, os hormônios, principalmente es-
trogênios, gestagênios e androgênios, especialmente etinilestradiol e levo-
norgestrel são particularmente apropriados.

Para evitar tempos de espera longos na secagem da prepara-
ção, que podem prejudicar a complacência dos pacientes, utilizam-se sol-
30 ventes compatíveis com a pele, levemente voláteis. Esses são preferivel-
mente etanol, isopropanol, acetato de etila, silicone volátil, acetona e água.
Os solventes podem ser aplicados isoladamente ou em combinação uns

com os outros. Nas misturas de solventes hidratados, a proporção de água, com base na duração de secagem ademais prolongada, encontra-se abaixo de 50% (p/p).

Eventualmente acrescentam-se um ou mais plastificantes às
5 preparações farmacêuticas. Plastificantes preferidos são citrato de trietila, citrato de tributila, citrato de acetiltrieta, citrato de acetiltributila, triacetina, ftalato de dibutila, sebacato de tributila, ftalato de dietila, propilenoglicol, poli-
etilenoglicol, glicerina ou óleo de rícino. Nesse caso, a taxa de plastificante
deve ser ajustada com o poliuretano e sua concentração, pois no caso de
10 taxas muito elevadas de plastificante, a película fica pegajosa. Com taxa
baixa demais de plastificante, ao contrário, a adesividade e flexibilidade a-
baixa. Depois de um certo tempo, a película descamaria ou formaria fissu-
ras. A proporção de plastificante a ser eventualmente acrescentado na pre-
paração farmacêutica de acordo com a invenção, importa preferivelmente
15 entre 0,01 e 20% (p/p). Os plastificantes podem ser aplicados isoladamente
ou em combinação uns com os outros.

Além disso, eventualmente ainda podem ser acrescentadas ou-
tras substâncias farmacêuticamente compatíveis, tais como agentes de ma-
nutenção de umidade e emulsificantes, às composições farmacêuticas de
20 acordo com a invenção.

Como agentes de manutenção de umidade tomam-se em consi-
deração, preferivelmente, glicerol, sorbitol, propilenoglicol, polietilenoglicol ou
polivinilpirrolidona, bem como suas combinações. Sua proporção na prepa-
ração farmacêutica encontra-se preferivelmente entre 0,01 e 10% (p/p).

25 Emulsificantes preferidos de acordo com a invenção, são cetile-
tearilsulfato de sódio, éster de ácido glicerolgraxo, lecitina, álcoois graxos,
colesterol, éster de ácido sorbitanograxo, éster de ácido polioxietileno(POE)-
graxo, glicérides de ácido POE-graxo ou éter de álcool POE-graxo. Esses
podem ser acrescentados à preparação farmacêutica, preferivelmente com
30 uma proporção entre 0,01 e 10% (p/p).

Um controle do transporte de substância ativa a partir do sistema
polímero através da pele pode ser efetuado tanto pela escolha de uma subs-

tância promotora de permeação especial ou pela combinação de diversas substâncias, como também pela quantidade da ou das substâncias acrescentadas.

Aumentadores de permeação preferidos a serem eventualmente acrescentados são selecionados do grupo das laurocapramas, sulfóxidos, terpenos ou óleos etéreos, ácido oléico, álcool oléico, ácido láurico, propilenoglicol, propilenocarbonato, N-metil-pirrolidona ou miristato de isopropila. Nesse caso, os promotores de permeação podem ser aplicados tanto isoladamente, quanto também em combinações. De modo particular, preferem-se ácido oléico, o terpeno R-(+)-limoneno e miristato de isopropila. O miristato de isopropila mono e combinações de ácido oléico, R-(+)-limoneno ou miristato de isopropila com propilenoglicol, preferivelmente na proporção de 1:1 são particularmente preferidos.

Para a substância ativa etinilestradiol são particularmente vantajosos, por exemplo, R-(+)-limoneno, ácido oléico e miristato de isopropila, principalmente em combinação com propilenoglicol. Sua proporção na preparação farmacêutica encontra-se preferivelmente entre 0,01 e 15% (p/p).

Ao lado dos aumentadores de permeação, os solventes básicos, tais como, por exemplo, etanol, acetato de etila ou isopropanol também podem contribuir para a promoção da permeação. No entanto, a permeação da substância ativa de uma película de polímero formada de uma solução etanólica do polímero, é nitidamente superior àquela de uma solução etanólica de substância ativa sem polímero. A presença unicamente do solvente orgânico, portanto, não condiciona a permeação elevada da substância ativa através da epiderme humana. O polímero tem um papel importante neste processo. Essa observação é baseada também no fato, de que a partir das preparações com diferentes polímeros, diferentes quantidades de substância ativa podem ser transportadas através da epiderme humana.

Ao incorporar maiores quantidades de substância ativa ou adicionar coadjuvantes farmacêuticos em maior extensão, a receita deve ser adaptada, por exemplo, aumentando a taxa de plastificante, pois as propriedades da película podem ser modificadas, por exemplo, com respeito à ca-

pacidade de adesão devido às substâncias acrescentadas.

As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção, podem ser envasadas para aplicadores comerciais e com seu auxílio, aplicadas na pele. Para esse fim, prestam-se especialmente rola-
5 com pulverizador, latas para pulverização, tubos, frascos com pincel aplicador ou frascos com conta-gotas. No caso do envasamento para uma lata para pulverização, necessita-se da mistura adiciona de um agente de expansão. Como agente de expansão pode ser utilizado, por exemplo, éter dimetílico ou combinações de propano e butano. Neste caso, a dosagem das
10 substâncias ativas é efetuada por meio de dispositivos, respectivamente, processos conhecidos pelo técnico.

Para etinilestradiol e levonorgestrel pôde ser demonstrado, que com as novas preparações farmacêuticas tanto com, quanto também sem
15 aumentador de permeação, a quantidade de substância ativa que pode ser transportada através da epiderme humana é maior do que de uma solução etanólica da mesma concentração. Os novos sistemas polímeros são superiores às soluções etanólicas simples com a mesma concentração de substância ativa, com respeito à quantidade de substância ativa permeada dentro de 24 horas.

20 Uma quantidade significativamente maior de etinilestradiol da preparação farmacêutica de acordo com a invenção com e sem adição de promotores de permeação, por unidade de área, pôde ser transportada através da epiderme humana dentro de 24 horas, do que de um emplastro contraceptivo usual comercialmente (EVRA[®], substâncias ativas: etinilestradiol e
25 norelgestromin). Com adição de promotores de permeação, a mesma quantidade de levonorgestrel por unidade de área da preparação farmacêutica de acordo com a invenção, permeou dentro de 24 horas através da epiderme humana, como de um emplastro usual comercialmente para a terapia de reposição hormonal (Fem7[®] Combi, fase II; substâncias ativas: estradiol e le-
30 vonorgestrel).

Exemplo 1: Preparação farmacêutica sem aumentador de permeação

Para encontrar uma preparação farmacêutica sem aumentador de permeação, que seca na pele formando películas flexíveis, cosmeticamente discretas, uma substância ativa a ser aplicada foi eventualmente dissolvida sob aquecimento, via de regra, em etanol a 96%. Após a dissolução da substância ativa, foi acrescentado um polímero e a preparação foi agitada no agitador magnético até a completa dissolução do polímero. Depois de obter uma solução límpida, foram eventualmente acrescentados reticuladores transversais ou plastificantes e a solução foi agitada por mais 24 horas. O armazenamento da solução de polímero foi efetuada em frascos de vidro, que foram hermeticamente fechados com uma rolha de borracha siliconada e uma capa para rebordear de alumínio. Polímero, taxa de polímero, plastificante e taxa de plastificante variaram nesses ensaios de formulações.

As preparações obtidas dessa maneira foram avaliadas com base nos critérios viscosidade, tempo de secagem, pegajosidade do lado externo, atratividade cosmética e durabilidade na pele, tal como descrito a seguir. Para isso, cerca de 50 mg (correspondendo a 10 mg/cm²) da preparação obtida dessa maneira, foram aplicados na pele com auxílio de um gabarito de metal.

Cinco minutos depois de aplicar a preparação na pele, a secagem da película foi testada colocando uma porta-objeto de vidro, sem pressão, sobre a película. A película foi considerada seca, quando não se reconhecem mais resíduos de líquido no porta-objeto após sua retirada da película. Para assegurar uma boa complacência do paciente, devem ser selecionadas apenas as películas consideradas secas após 5 minutos.

Para testar a pegajosidade do lado externo da película, um chumaço de algodão foi colocado sobre a película seca sob baixa pressão. A avaliação foi efetuada com base na quantidade de fibras de algodão retidas pela película.

A atratividade cosmética da película foi avaliada visualmente a olho nu com respeito a espessura, transparência e grau de fixação da película na pele.

A durabilidade da película na pele foi visualmente avaliada com uma lupa com aumento déctuplo após um tempo de uso de 24 horas. Quanto menos fissuras e falhas a película apresentou (descamação), tanto melhor foi sua qualidade.

- 5 A viscosidade das soluções no recipiente de armazenamento foi visualmente avaliada com o objetivo, de selecionar preparações pouco até médio viscosas, que podem ser aplicadas por atomização.

Uma preparação foi considerada, então, como eficaz, quando se obteve a melhor avaliação em todos os critérios mencionados acima (baixa até média viscosidade, secagem após 5 minutos, nenhuma até no máximo 10 pouca pegajosidade do lado externo da película, pouca espessura, boa transparência e apenas pouca fixação na pele, bem como pouca ou nenhuma formação de fissuras ou falhas após 24 horas). Cada modificação das preparações farmacêuticas de acordo com a invenção, com respeito às suas 15 substâncias constitutivas e sua concentração, tem como consequência uma modificação das propriedades da película, que pode levar a que a avaliação dos critérios mencionados seja modificada. Essas modificações são aceitáveis dentro de certos limites, de maneira que para cada um dos componentes podem ser indicadas tolerâncias de concentração. No entanto, fortes 20 desvios levam a películas de polímero na pele, que não apresentam mais as propriedades desejadas e dessa maneira, não são mais adequadas para a aplicação planejada.

A seguinte tabela contém dados sobre faixas quantitativas dentro das quais as preparações farmacêuticas formam uma película flexível, 25 bem aderente, não pegajosa e cosmeticamente discreta na pele.

	faixa quantitativa	exemplo 1
DynamX®	0,1 – 40% (p/p)	10% (p/p)
citrato de trietila	0,1 – 18% (p/p)	1% (p/p)
água	0,1 – 50% (p/p)	16% (p/p)
etanol	32 – 99,7% (p/p)	68% (p/p)
substância ativa	0,1 – 30% (p/p)	5% (p/p)

Uma composição de 10% (p/p) de DynamX®, 1% (p/p) de citrato de trietila, 16% de água, 68% (p/p) de etanol e 5% (p/p) de substância ativa

forma uma película particularmente apropriada.

Exemplo 2: Preparação farmacêutica com aumentador de permeação

- 5 Para aumentar o transporte da substância ativa através da pele, as formulações positivamente avaliadas com respeito aos critérios mencionados acima, podem ser acrescidas de substâncias promotoras de permeação.

	Faixa quantitativa	A	B	C	D	E	F
DynamX®	0,1 – 40%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Citrato de trietila	0,1 – 18%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Ácido oléico	0,1 – 10%	5%	2,5%	1,5%			
R-(+)-limoneno	0,1 – 10%				5%	2,5%	
Miristato de isopropila	0,1 – 10%						5%
propilenoglicol	0,1 – 10%		2,5%	1,5%		2,5%	
Etanol	22 – 99,8%	62,2%	62,2%	62,2%	62,2%	62,2%	62,2%
Água	0,1 – 50%	16,8%	16,8%	16,8%	16,8%	16,8%	16,8%
Substância ativa	0,1 – 30%	5%	5%	5%	5%	5%	5%

dados em% referem-se a% (p/p)

Exemplo 3: Etinilestradiol – comparação da permeação com solução etanólica

- 10 Para os ensaios de permeação principal, foi utilizada pele de abdome humano de cirurgias plásticas. A pele foi separada do tecido adiposo subjacente e guardada congelada até a utilização. Para a preparação, amostras redondas foram puncionadas dos pedaços de pele e a epiderme foi separada a quente dos componentes de pele restantes. (Kligman, A.M.,
- 15 Christophers, E., *Preparation of isolated sheets of human stratum corneum*. Archives of Dermatology, 1963, **88**: página 702-705). A epiderme foi estirada junto com uma membrana de suporte apropriada em células de difusão de Franz verticais. Como meio receptor foi usado tampão de fosfato neutro com

0,5% de γ -ciclodextrina como promotor de solução. Durante todo o ensaio, as células foram temperadas a 32°C e o meio receptor nas células foi continuamente misturado com uma vareta agitadora magnética. Após aplicar a respectiva formulação na epiderme (em cada caso quatro células por formulação), retirou-se de cada célula uma amostra em momentos definidos e substituiu-se o volume por meio receptor fresco. A taxa de substância ativa das amostras foi determinada sem outro processamento através de HPLC.

A permeação de etinilestradiol do sistema polímero de acordo com a invenção (DynamX 10% (p/p); taxa de etinilestradiol 5% (p/p)) com e sem potencializada (ácido oléico 2,5% (p/p); propilenoglicol 2,5% (p/p)) foi determinada através de uma epiderme humana separada por calor e comparada com a permeação de etinilestradiol de um emplastro contraceptivo, usual comercialmente (EVRA®). Os resultados dos ensaios de permeação estão graficamente representados na figura 1/8.

Exemplo 4: Etinilestradiol – comparação da permeação com emplasto

A permeação de etinilestradiol do sistema polímero de acordo com a invenção (Dynamx 10% (pp); teor de etinilestradiol 5% (p/p) com ou sem potencializador (ácido oléico 2,5% (p/p); propilenoglicol 2,5% (p/p)) foi determinada através de uma epiderme humana separadora e comparada a permeação de etilestradiol de um emplastro contraceptivo, usual comercialmente (EVRA®). O resultado do experimento de permeação estão demonstrados na figura 2/8.

Exemplo 5: Etinilestradiol – ensaio de permeação de diversas soluções polímeras

A permeação de etinilestradiol do sistema polímero de acordo com a invenção (DynamX 10% (p/p); taxa de etinilestradiol 5% (p/p)) foi determinada através de uma epiderme humana separada por calor e comparada com a permeação de etinilestradiol de soluções polímeras com outros polímeros e mesma taxa de etinilestradiol (5% (p/p)) e com uma solução etanólica (5% (p/p) de etinilestradiol). A composição das formulações testadas é mostrada na seguinte tabela:

Formulação		EUD	DYN	KLU	SIL	REF
Polímero		Eudragit® RL PO	DynamX®	Klucel® LF	SGM 36	-
Taxa de polímero	[%]	20,0	10,0	5,0	10,0	-
Citrato de trietila	[%]	6,0	1,0	1,0	-	-
Etanol	[%]	69,0	67,2	89,0	25,0	95,0
Água	[%]	-	16,8	-	-	-
Q7-9180	[%]	-	-	-	51,5	-
Fluido 193	[%]	-	-	-	8,5	-
Etinilestradiol	[%]	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0

Nesse caso, o Eudragit® RL PO é um copolímero de metacrilato de amônio, SGM 36 uma borracha de silicone Klucel® LF uma hidroxipropilcelulose. Além disso, Q7-9180 significa: Dow Corning Q7-9180 Silicone Fluid 0,65 cst (uma mistura de hexametildissiloxano e octametiltrissiloxano) e fluido 193: Dow Corning 193 Fluid (PEG-12 Dimethicone). Os resultados dos ensaios de permeação estão graficamente representados na figura 3/8.

Exemplo 6: Levonorgestrel – comparação da permeação com solução etanólica

A permeação de levonorgestrel do sistema polímero de acordo com a invenção (DinamX 10%; taxa de levonorgestrel 0,3% (p/p)) com e sem aumentador (ácido oléico 2,5%; propilenoglicol 2,5%, (p/p)) foi determinada através de uma epiderme humana separada por calor e comparada com a permeação de levonorgestrel de uma solução etanólica (0,3% p/p de levonorgestrel). Os resultados dos ensaios de permeação estão graficamente representados na figura 4/8.

Exemplo 7: Levonorgestrel – ensaio de permeação com emplastro

A permeação de levonorgestrel do sistema polímero de acordo com a invenção (DinamX 10%; taxa de levonorgestrel 0,3% (p/p)) com aumentador (ácido oléico 5,0%; propilenoglicol 5,0% (p/p)) foi determinada através de uma epiderme humana separada por calor e comparada com a permeação de levonorgestrel de um emplastro usual comercialmente

(Fem7[®] Combi, fase II). Os resultados dos ensaios de permeação estão graficamente representados na figura 5/8.

Exemplo 8: Determinação do nível plasmático de etinilestradiol em porcos após aplicação única de um emplastro transdérmico ou de uma solução polímera formadora de película

O ensaio foi realizado com 8 porcas (Landrasse alemão, idade 3 – 4 meses) em concordância com a lei de proteção animal alemã e após permissão das autoridades competentes. Os animais foram divididos em dois grupos com quatro animais cada. A divisão foi efetuada de modo randomizado de acordo com o peso, de maneira que se formaram dois grupos com peso corporal médio semelhante ($23,5 \text{ kg} \pm 0,5 \text{ kg}$). No dia antes do experimento, o campo de teste no dorso dos animais foi raspado sem ferir a pele. Antes da aplicação da medicação do teste a pele foi cuidadosamente limpa com álcool. Um emplastro cada de EVRA[®] (20 cm^2 , $0,03 \text{ mg}$ de E-
E/ cm^2) foi aplicado nos animais de um dos grupos. No caso da separação do
emplastro durante o ensaio (contato da pele $< 90\%$) o emplastro foi removido e substituído por um novo emplastro em um outro ponto da pele. $300 \mu\text{l}$ da preparação formadora de película (composição: $10,0\%$ de DynamX[®], $1,0\%$ de citrato de trietila, $67,2\%$ de etanol, $16,8\%$ de água, $5,0\%$ de etinilestradiol) foi aplicada sobre 20 cm^2 de animais do segundo grupo. As duas preparações foram aplicadas em cada caso uma vez no início do ensaio. O estado da medicação foi observado durante o período de ensaio (7 dias) e eventuais reações da pele documentadas. Partindo do momento da aplicação, amostras de sangue foram coletadas após 6h, 12h, 24h, 48h, 72, 144h e 168 h e o plasma analisado por meio de GC-MS para etinilestradiol.

Os níveis plasmáticos do etinilestradiol podem ser vistos nas figuras 6/8 – 8/8. A área sob a curva de tempo de concentração ($\text{AUC}_{0-168 \text{ h}}$), bem como os momentos dos níveis plasmáticos máximos são mostrados na seguinte tabela.

Emplastro EVRA®			Solução formadora de película		
Animal n°	t _{max}	AUC _{0-168h}	Animal n°	t _{max}	AUC _{0-168h}
	[h]	[pg*ml ⁻¹ *h]		[h]	[pg*ml ⁻¹ *h]
1	48	146	5	72	1353
2	48	111	6	24	10572
3	-	-	7	6	555
4	48	659	8	-	279

As duas formas de medicamento mostraram um contato satisfatório com a pele durante o período do ensaio. Após a aplicação, a solução polímera formou uma película brilhosa, clara na pele, que após 24 horas começou a mostrar fissuras. Após três a seis dias a película não pôde mais ser reconhecida. Não se observam reações da pele. Apenas um animal no grupo do emplastro mostrou uma vermelhidão da pele, que no entanto, foi provavelmente atribuída à remoção do emplastro que se soltou. Os níveis plasmáticos de etinilestradiol nos dois grupos mostraram consideráveis oscilações. Além disso, no grupo com as preparações formadoras de película, o nível plasmático máximo foi obtido em diferentes momentos. A área calculada e a curva de tempo da concentração, contudo, estava em um nível mais elevado no grupo com a preparação formadora de película do que no grupo com o emplastro. Com auxílio da solução polímera formadora de película, portanto, foi possível produzir níveis plasmáticos de etinilestradiol in vivo em porcos, que tendencialmente eram mais altos do que os níveis plasmáticos obtidos no grupo com o emplastro.

Índice das figuras:

A figura 1/8 (exemplo 3) mostra os resultados dos ensaios comparativos em relação à permeação de substância ativa (etinilestradiol) da preparação farmacêutica de acordo com a invenção com (quadrados fechados) e sem (triângulos fechados) aumentadores de permeação e de uma solução etanólica (quadrados abertos).

A figura 2/8 [exemplo 4] mostra os resultados dos ensaios comparativos em relação à permeação de substância ativa (etinilestradiol) da preparação farmacêutica de acordo com a invenção com (quadrados fechados) e sem (triângulos fechados) aumentadores de permeação e de um em-
5 plastro contraceptivo (quadrados abertos).

A figura 3/8 [exemplo 5] mostra os resultados dos ensaios comparativos em relação à permeação de substância ativa (etinilestradiol) da preparação farmacêutica de acordo com a invenção com o polímero DynamX (triângulos fechados) e de sistemas polímeros com outros polímeros,
10 tal como Klucel LF (= hidroxipropilcelulose, quadrados abertos), SGM 36 (= borracha de silicone, quadrados fechados) e Eudragit RL PO (= copolímero de metacrilato de amônio, triângulos abertos), bem como de uma solução etanólica (círculos abertos).

A figura 4/8 [exemplo 6] mostra os resultados dos ensaios comparativos em relação à permeação de substância ativa (levonorgestrel) da
15 preparação farmacêutica de acordo com a invenção com (quadrados fechados) e sem (triângulos fechados) aumentadores de permeação e de uma solução etanólica (quadrados abertos).

A figura 5/8 [exemplo 7] mostra os resultados dos ensaios comparativos em relação à permeação de substância ativa (levonorgestrel) da
20 preparação farmacêutica de acordo com a invenção com aumentadores de permeação (quadrados fechados) e do emplastro usual comercialmente Fem7® Combi fase II (quadrados abertos).

A figura 6/8 [exemplo 8] mostra os níveis plasmáticos de etinilestradiol em porcos após aplicação única do emplastro EVRA® (animal 1: ▲,
25 animal 2: ●, animal 3: □, animal 4: ■).

A figura 7/8 [exemplo 8] mostra os níveis plasmáticos de etinilestradiol em porcos após aplicação única da solução polímera formadora de
30 película (5% de etinilestradiol na solução) (animal 5: ▲, animal 7: ■, animal 8: □).

A figura 8/8 [exemplo 8] mostra os níveis plasmáticos de etinilestradiol em porcos após aplicação única da solução polímera formadora de

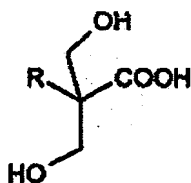
película (5% de etinilestradiol na solução) (animal 6: ●).

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um poliuretano formador de película que é utilizado em agentes de cuidado dos cabelos, uma mistura destes poliuretanos com relação um ao outro ou com outros polímeros ou copolímeros de uretanos e outros monômeros,

o referido uso sendo caracterizado pelo fato de que é em preparações farmacêuticas para aplicação dérmica ou transdérmica de ingredientes ativos, em que o poliuretano formador de película é um poliuretano linear carboxilado, neutralizado, integralmente reagido, compreendendo o produto de reação que consiste de

(1) um ou mais ácido(s) carboxílico(s) substituído por 2,2-hidroximetila, representado pela fórmula I, na qual R representa hidrogênio ou C₁-C₂₀-alquila, presente em uma quantidade de peso, que é suficiente, para fornecer 0,35 – 2,25 miliequivalentes de funcionalidade carboxila por grama de poliuretano,



Fórmula I

(2) 10 – 90% em peso, em relação ao peso do poliuretano, de um ou mais composto(s) orgânico(s), que em cada caso não apresenta mais do que dois átomos de hidrogênio ativos e

(3) um ou mais diisocianato(s) orgânico(s), presentes em uma quantidade, que é suficiente, para reagir com os átomos de hidrogênio ativos do ácido carboxílico substituído por 2,2-hidroximetila e com os compostos orgânicos, com exceção do hidrogênio no carboxilato do ácido carboxílico substituído por 2,2-hidroximetila.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o poliuretano linear carboxilato integralmente reagido, neutralizado é um copolímero de poliuretano-14-AMP-acrilato.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato

de que o poliuretano linear carboxilato integralmente reagido, neutralizado é um copolímero de poliuretano-14-AMP-acrilato DynamX®.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a concentração do polímero na solução importa em 0,01 – 40%, preferivelmente 5 – 30%.

5. Preparação farmacêutica líquida, caracterizada pelo fato de que contém, além de um ou vários dos poliuretanos lineares carboxilados integralmente reagidos, neutralizados, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3:

- 0,01 – 30% (p/p) de uma ou mais substâncias ativas,
- 0,01 – 99,98% (p/p) de um ou mais solventes,
- eventualmente 0,01 – 20% (p/p) de um ou mais plastificantes,
- eventualmente 0,01 – 10% (p/p) de um ou mais agentes de manutenção de umidade,
- eventualmente 0,01 – 10% (p/p) de um ou mais emulsificantes e/ou
- eventualmente 0,01 – 15% (p/p) de um ou mais intensificadores de permeação

6. Preparação farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma solução, emulsão, ou suspensão.

7. Preparação farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que é para a aplicação transdérmica de uma substância ativa.

8. Preparação farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que contém uma ou mais substâncias ativas selecionadas dos grupos:

- dos androgênios testosterona e seus ésteres (tal como, por exemplo, dipropionato de testosterona), 7-metil-11-flúor-19-nortestosterona ou 7-metil-19-nortestosterona
- dos estrogênios etinilestradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol e estrogênios eqüinos conjugados,
- dos gestagênios progesterona, hidroxiprogesteroncaproato, levonor-

gestrel, norgestimat, noretisterona, drospirenona, didrogestrona, norelgestromina, levonorgestrel, dienogest, danazol, linestrenol, etonogestrel, medrogeston, nestorona e acetato de ciproterona

- dos antagonistas do receptor m-colina scopolamina, cloreto de trópico, tiotrópico e homatropina
- das prostaglandinas dinoprost, misoprostol, sulprostona e gemeprost;
- bem como de finasterida, raloxifen, nicotina, oxitocina, nitroglicerina, fentanila, naloxon, bupropiona, clonidina, propranolol, metoprolol, diltiazem, nicardipina, captoril, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, dimetilisosorbida, talinolol, lidocaína, propipocaína, diazepam, midazolam, metilfenidato, parathormônio, rotigotina, insulina, oxibutinina, sulfaguanidina e/ou zidovudina,

incluindo suas formas quirais e sais farmacologicamente aceitáveis.

- 15 9. Preparação farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que é para a aplicação dérmica de uma substância ativa.

- 20 10. Preparação farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que contém uma ou mais substâncias ativas selecionadas dos grupos:

- dos oligômeros de catequinas, que podem ser incluídos nos taninos, oligômeros de galotaninas com derivados de flavan, ácidos fenolcarboxílicos, ácido gálico e seus derivados açúcares esterificados
- dos antissépticos, tais como clorexidina, triclosan e etacridina
- 25 • dos antibióticos ácido fusidínico, eritromicina, roxitromicina, claritromicina, espiramicina, minocilina, clindamicina, neomicina B, kanamicina, gentamicina, amicacina, tobramicina, netilmicina, metronidazol, nimorazol, tinidazol, polimixina B, colistina, tirotricina, bacitracina, mupirocina e cefalexina
- 30 • dos antimicóticos cetoconazol, itraconazol, anfotericina B, griseofulvina, fluconazol, amorolfina, flucitosina, terbenafina, naftifina, ciclopirox, natamicina, nistatina, ácido undecilênico e isoconazol

- dos corticosteróides tópicos metilprednisolonaceponato, propionato de clobetasol, mometasonfuorato, hidrocortisona, 17-benzoato de betametasona, prednicarbat, valerato de difluocortolona, triamcinilonacetona, amcinonida, desoximetasona, fluocortolona e fluticasona
- 5 • dos imunomoduladores tópicos (macrolidas) tacrolimus e pimecrolimus,
- dos anti-histamínicos azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, clemastina, bamipina, cetirizina, dimetidina, cetotifeno e emedastina
- 10 • dos imunossupressivos ciclosporina, azatioprina e micofenolatomofetila,
- das antralinhas cignolina e ditranol,
- dos análogos da vitamina D3 calcipotriol e tacalcitol
- dos retinóides tópicos tretinoína, isotretinoína, acitretina, adapaleno e tazaroten
- 15 • dos citostáticos metotrexato, 5-fluorouracila, 5-hidroxitamoxifen, piritioma de zinco e fludarabina
- dos derivados de estibeno UV-protetores
- dos extratos vegetais extrato de chá verde, extrato de Centella asiática, extrato de córtex de salgueiro, extrato de bétula, óleo de Melaleuca alternifolia, extrato de folhas de oliveira, extrato de Aloe vera, extrato de malmequer, extrato de flores de maracujá, extrato de hamamélis, extrato de camomila, extrato de folhas de uva-ursina e extrato de raiz de alcaçuz, por exemplo, como ácido 18 β -gliciretínico (combinação de Zn) ou suas misturas, bem
- 20 como
- das uréias, ácido láctico, éster de ácido fumárico, ácido azelaico, hidroquinona, peróxido de benzoíla, benzoato de benzila, cetoprofeno, ibuprofeno, salicilatos, naproxeno, diclofenaco sódico e sais, cetorolac, indometacina, piroxicam, nicotinamida, dipropiltalatos, aminopirina, ácido flufenamínico, cetotifeno, polidocanol, oligonucleotídeos, si-RNA e ribozimas, RNA De-
- 30 coy nucleotídeos, aciclovir, penciclovir, idoxuridina, trifluridina, vidarabina, tromantadina, ácido 5-aminolevulínico, lidocaína, procaína e cincocaína

incluindo suas formas quirais e sais farmaceuticamente aceitáveis.

11. Preparação farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, caracterizada pelo fato de que o solvente é tolerável pela pele e volátil.

12. Preparação farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que contém um ou mais solventes selecionados do grupo de:

- etanol,
- isopropanol,
- acetato de etila,
- silicones voláteis,
- acetona ou
- água.

13. Preparação farmacêutica líquida de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizada pelo fato de que o solvente é uma mistura de solventes e água cuja proporção de água encontra-se abaixo de 50% (p/p).

14. Preparação farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, caracterizada pelo fato de que contém um ou mais plastificantes selecionados do grupo de:

- citrato de trietila,
- citrato de tributila,
- citrato de acetiltrieta,
- citrato de acetiltributila,
- triacetina,
- ftalato de dibutila,
- sebacato de dibutila,
- ftalato de dieteila,
- propilenoglicol,
- polietilenoglicol,
- glicerina ou
- óleo de rícino.

15. Preparação farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, caracterizada pelo fato de que contém um ou mais agentes de manutenção de umidade, selecionados do grupo de:

- glicerol,
- 5 • sorbitol,
- propilenoglicol ou
- polivinilpirrolidona.

10 16. Preparação farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, caracterizada pelo fato de que contém um ou mais emulsificantes selecionados do grupo de:

- laurilsulfato de sódio,
- cetilestearilsulfato de sódio,
- éster de ácido glicerolgraxo,
- lecitina,
- 15 • álcoois graxos,
- colesterol,
- éster de ácido sorbitanograxo,
- éster de ácido polioxietileno-graxo,
- glicerídeos de ácido polioxietileno-graxo ou
- 20 • éter de álcool polioxietileno-graxo.

17. Preparação farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, caracterizada pelo fato de que contém um ou mais promotores de permeação selecionados do grupo de:

- laurocapramas,
- 25 • sulfóxidos,
- terpenos ou óleos etéreos,
- ácido oléico,
- álcool oléico,
- ácido láurico,
- 30 • propilenoglicol,
- N-metil-pirrolidona ou
- miristato de isopropila.

18. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que contém um ou mais intensificadores de permeação selecionados do grupo de:

- ácido oléico,
- 5 • R-(+)-limoneno,
- miristato de isopropila, especialmente miristato de isopropila mono,
- combinação de ácido oléico com propilenoglicol, preferivelmente na proporção de 1:1 ou
- 10 • R-(+)-limoneno com propilenoglicol, preferivelmente na proporção de 1:1 ou
- miristato de isopropila com propilenoglicol.

19. Preparação farmacêutica líquida de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 19, caracterizada pelo fato de que a referida preparação é atomizável e eventualmente contém, ainda, um agente propul-
15 sor.

20. Aplicador, caracterizado pelo fato de que contém uma preparação farmacêutica líquida como definida em qualquer uma das reivindicações 5 a 19, especialmente na forma de um rolator, de um frasco com pulverizador, uma lata para pulverização, um tubo, um frasco com pincel aplicador, ou um frasco com conta-gotas.

21. Emplastro, que é flexível, bem aderente, não pegajoso, cosmeticamente discreto, caracterizado pelo fato de que é para a aplicação dérmica e transdérmica de uma substância ativa obtenível através da aplicação de uma preparação farmacêutica como definida em qualquer uma das
25 reivindicações 5 a 18 na pele e subsequente evaporação do solvente.

22. Emplastro de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a permeabilidade do vapor de água encontra-se acima de $0,05\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot 24\text{ horas}^{-1}$.

1/3

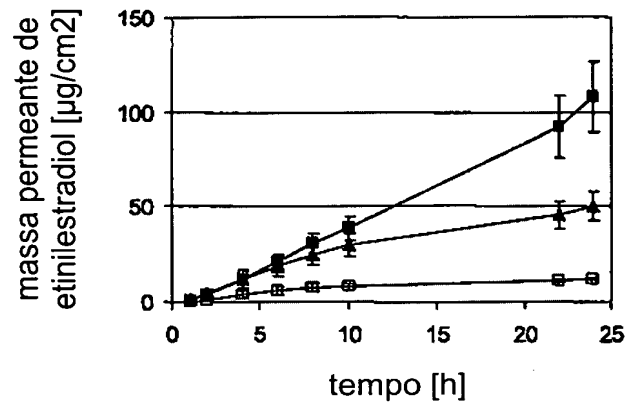


FIG. 1

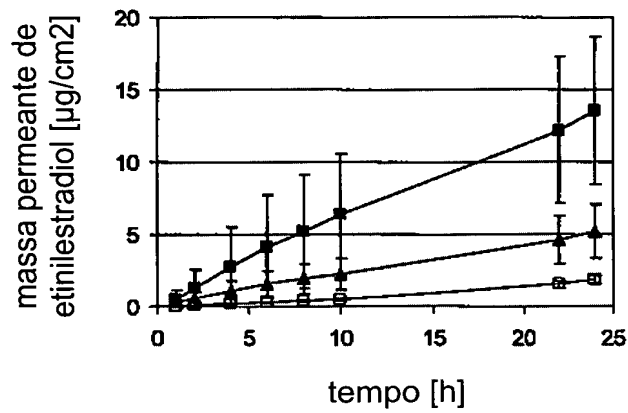


FIG. 2

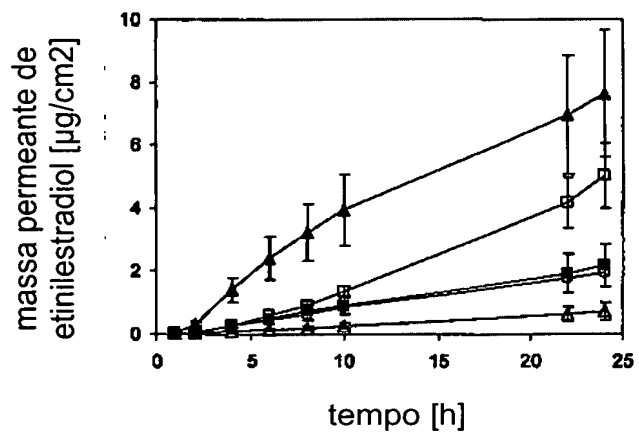


FIG. 3

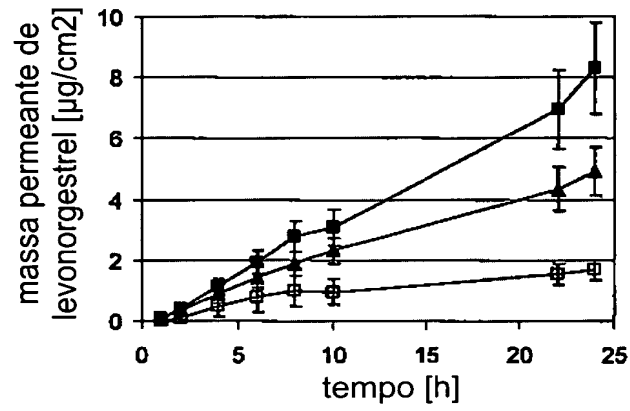


FIG. 4

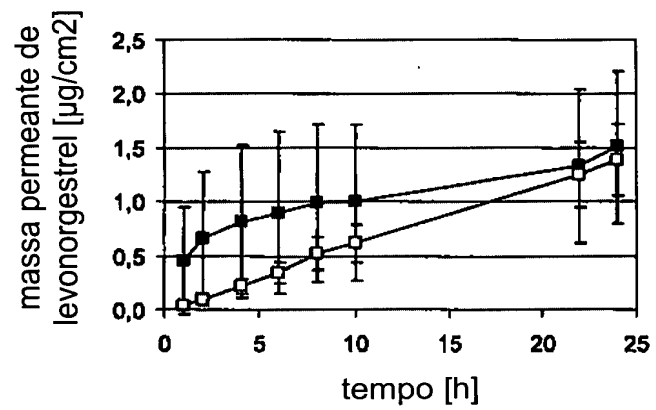


FIG. 5

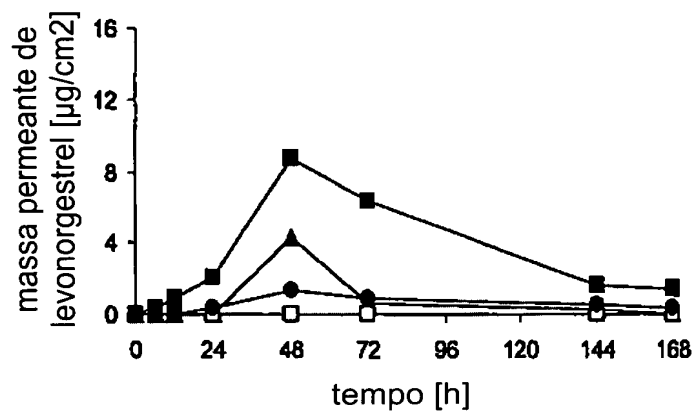


FIG. 6

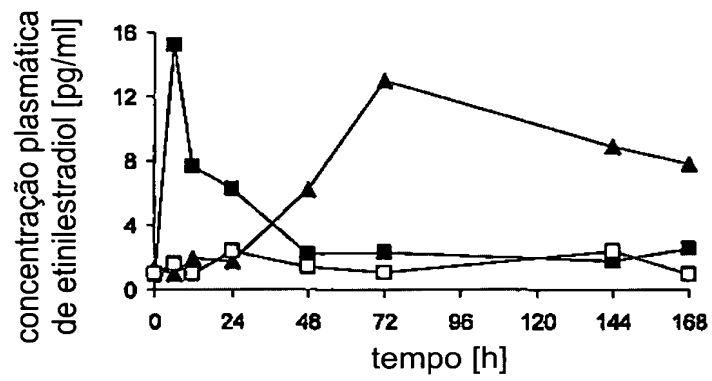


FIG. 7

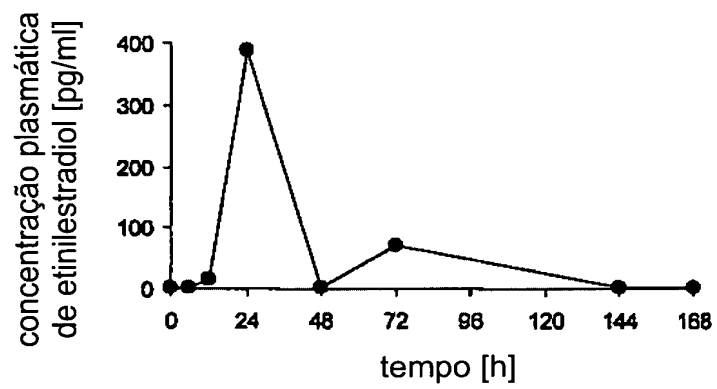


FIG. 8

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE UM POLIURETANO FORMADOR DE PELÍCULA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA LÍQUIDA, APLICADOR E EMPLASTRO CONTENDO A REFERIDA PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA".**

5

A presente invenção refere-se ao uso de poliuretanos formadores de película que encontram utilização em agentes para o cuidado dos cabelos ou de misturas desses poliuretanos com outros polímeros em preparações farmacêuticas para a aplicação dérmica ou transdérmica de substâncias ativas, bem como emplastros e preparações farmacêuticas contendo

10

esses poliuretanos para o cuidado dos cabelos.