



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1237537 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 9/00** (2006.01) **A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01) **A61K 47/34** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2000.12.14**

(30) Prioridade(s): **1999.12.14 FR 9915763**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.09.11**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.08.24**  
**001/2007**

(73) Titular(es):

**ELLIPSE PHARMACEUTICALS**  
**UNITEC 1, 4 ALLÉE DU DOYEN BRUS 33600**  
**PESSAC**

**FR**

**CH**

(72) Inventor(es):

**JACK AUZERIE**

**FR**

(74) Mandatário:

**ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO**  
**R ANTÓNIO AUGUSTO DE AGUIAR 80 RC ESQ 1050-018**  
**LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO SOB A FORMA DE GEL DESTINADA A RECEBER UM PRINCÍPIO ACTIVO EM SOLUÇÃO OU EM SUSPENSÃO, NOMEADAMENTE PARA APLICAÇÃO SOBRE UMA MUCOSA E PROCESSO DE PRODUÇÃO**

(57) Resumo:

## RESUMO

**“COMPOSIÇÃO SOB A FORMA DE GEL DESTINADA A RECEBER UM PRINCÍPIO ACTIVO EM SOLUÇÃO OU EM SUSPENSÃO, NOMEADAMENTE PARA APLICAÇÃO SOBRE UMA MUCOSA E PROCESSO DE PRODUÇÃO”**

O objecto da invenção é uma composição sob a forma de gel, destinada ao tratamento de uma mucosa, nomeadamente, a mucosa vaginal, com um princípio activo, caracterizado por este conter em combinação: pelo menos, um gelificante termo-reversível, pelo menos, um produto bioadesivo e, pelo menos, um princípio activo solubilizado ou em suspensão.

## DESCRIÇÃO

### **"COMPOSIÇÃO SOB A FORMA DE GEL DESTINADA A RECEBER UM PRINCÍPIO ACTIVO EM SOLUÇÃO OU EM SUSPENSÃO, NOMEADAMENTE PARA APLICAÇÃO SOBRE UMA MUCOSA E PROCESSO DE PRODUÇÃO"**

A presente invenção refere-se a uma composição sob a forma de gel para a difusão de um princípio activo e destinada a ser aplicada sobre uma mucosa e, mais particularmente, para aplicações em tratamentos vaginais.

A invenção abrange, igualmente, o processo de preparação desta composição, para obter um produto adaptado.

O problema do tratamento das zonas sensíveis, como as mucosas, é um problema de aplicação e manutenção dos princípios activos sobre a zona com uma durabilidade suficiente para assegurar a acção destes princípios, sem que isso produza um inconveniente para a pessoa tratada. Para além disso, para ser difundido comercialmente, é necessário que o produto seja condicionado em multidoses ou em doses únicas e seja de uma grande facilidade de aplicação sobre a zona, uma vez que esta é de difícil acesso.

É o caso da via vaginal, que é o exemplo utilizado para esclarecer as características e as vantagens da presente invenção, sem que esta escolha permaneça limitada a esta única mucosa. Poderão ser combinados diferentes medicamentos com gel, para uma aplicação tópica. Uma primeira aplicação poderá consistir em antifúngicos.

É conhecido o facto de, actualmente, as micoses terem uma forte propensão a desenvolverem-se, por diversas razões e, nomeadamente, pelo facto de ser impossível prevenir estes factos por tratamentos prévios, devido aos factores que as favorecem. Estas micoses são, na sua maioria, oportunistas, iatrogénicas e ocorrem sobre um terreno enfraquecido, em consequência das terapias modernas que permitem acções satisfatórias sobre outras zonas mas que induzem estes efeitos

secundários. Estas ocorrem, também, na sequência de permanências em meio hospitalar.

São conhecidos tratamentos eficazes destas micoses mas que continuam a ser, sobretudo, locais, com compostos que são, essencialmente, os derivados poliénicos e os derivados azolados ou imidazolados.

Essas moléculas são acondicionadas sob formas sólidas: comprimidos, óvulos ou cápsulas.

Os comprimidos têm uma acção difusa que não permite uma acção dirigida.

Os óvulos, assim como as cápsulas vaginais, têm uma acção local mas uma difusão restrita. Para além disso, a aceitabilidade continua a ser baixa e os resultados são pouco homogêneos e dificilmente reproduzíveis.

São, igualmente, conhecidos géis, mas estes, em contacto com uma mucosa permanecem sob a forma de gel e têm tendência a perder a sua viscosidade, o que conduz a fluxos incómodos para as doentes. Para além disso, a remanência permanece baixa, o que limita a acção dos princípios activos e/ou requer um tratamento mais longo. Para além disso, o acondicionamento do único produto comercial conhecido para o tratamento de micoses vaginais é do tipo de multidoses com um aplicador graduado que não é particularmente satisfatório para este tipo de patologia.

Uma segunda aplicação poderia consistir nos antibióticos com finalidade curativa das vaginoses bacterianas, por exemplo, o econazole e/ou o metronidazole ou um antibiótico de tipo macrólido.

Não é possível um aumento demasiado pronunciado da viscosidade, devido aos problemas de complexidade de aplicação sobre mucosas de difícil acesso.

Por esse motivo, o problema não está limitado às aplicações dos tratamentos vaginais mas refere-se, de um modo mais geral, a todas as mucosas de difícil acesso, como as

mucosas rectais, nasais, gengivais ou jugais.

A presente invenção propõe uma composição que permite conservar as facilidades de aplicação dos géis, o que assegura uma boa impregnação da mucosa a tratar, que apresenta um forte efeito remanescente, que é confortável para o doente ou para a doente e que permite a difusão de uma grande gama de princípios activos. De facto, para além dos produtos terapêuticos indicados acima, todos os produtos para os quais é pesquisado um efeito local, são susceptíveis de ser incorporados num gel de acordo com a presente invenção. Podem-se citar os produtos descongestionantes, os anti-inflamatórios, os antialérgicos, os anti-álgicos ou os antipruriginosos, os produtos hormonais de substituição ou anticoncepcionais naturais, como os estroprogestativos, ou anticoncepcionais sintéticos, como o danazol.

Deste modo, o princípio activo retido é incorporado num gel termo-reversível, bioadesivo.

A característica deste gel ser líquido à temperatura ambiente ou ter, pelo menos, uma viscosidade muito baixa, permite uma difusão através de diferentes meios, nomeadamente, em aerossol, para um acondicionamento em bomba com gás propulsor ou com a ajuda de uma válvula de bolso. Esta aplicação é realizada sob o controlo de pessoal médico. As zonas lesionadas são, deste modo, atingidas com precisão e o gel, devido à sua bioadesividade, subsiste na zona durante um tempo suficientemente longo, de modo a que o princípio medicamentoso faça efeito.

A técnica anterior descreve géis termo-reversíveis, nomeadamente, nas patentes US-A-4188373 e CA-A-1072413.

Nestas patentes, utilizam-se polímeros de polioxietileno-polioxipropileno. Estes géis são utilizados como vectores de medicamentos para serem depositados sobre as mucosas.

Deste modo, as aplicações visadas foram desenvolvidas em oftalmologia com géis com propriedades diferentes, descritos

nas patentes US-A-4474761 e US-A-4692454.

Para além disso, os pedidos EP-551626 e WO-9119481 descrevem géis termo-reversíveis, compreendendo um polímero gelificante e um carbómero.

A presente invenção propõe uma preparação susceptível de ser pulverizada à temperatura ambiente, para uma aplicação melhor dirigida e apresentando um carácter fortemente bioadesivo sobre as mucosas.

As diferentes figuras anexas permitem mostrar as curvas utilizadas ao longo da descrição que se segue, de uma composição adaptada a um domínio particular, isto de uma forma não limitante.

As diferentes figuras representam:

- figura 1, uma representação de uma curva da viscosidade de uma composição, comparada com o produto base, e
- figuras 2A e 2B, cromatogramas comparados de uma mesma composição, imediatamente após a produção e após permanência numa estufa a 45 °C, durante um mês.

A composição geral compreende a combinação de um gelificante termo-reversível, um gelificante bioadesivo, um derivado celulósico e, pelo menos, um princípio activo.

O carácter termo-reversível permite que o gel conserve uma viscosidade muito baixa, permitindo considerá-lo um líquido à temperatura ambiente e uma forma viscosa à temperatura corporal. A forma líquida antes da aplicação facilita a distribuição regular e reproduzível na superfície da mucosa, enquanto que a forma mais viscosa permite uma melhor aderência à mucosa, limitando os fluxos.

O carácter bioadesivo permite melhorar o contacto entre o princípio activo e a mucosa, o que aumenta a eficácia terapêutica e a remanência da acção, de forma a limitar o

número de aplicações e a duração do tratamento, melhorando o cumprimento. Do mesmo modo, o carácter bioadesivo reforça o efeito de viscosidade produzido pela termo-reversibilidade do gel e limita ainda eventuais fluxos, ao ponto de os suprimir na maioria dos casos.

É, seguidamente, indicada uma composição, para aplicação aos tratamentos de micoses vaginais:

- Poloxâmero a 15%: solubilizante, espessante, gelificante termo-reversível. Dentro da família dos poloxâmeros, ou seja, copolímeros de óxidos de etileno e de propileno, pode-se citar o que é comercializado sob a denominação Lutrol F127;
- carbómero a 0,5%: gelificante bioadesivo. Um exemplo de produto comercial satisfatório desta família de polímeros do ácido acrílico com massa molecular elevada é o Carbopol 5984, cuja viscosidade está compreendida entre 25000 e 45000 centipoises;
- princípio activo a 1%, neste caso, nitrato de econazole micronizado, < 50 µm, que é um antimicótico conhecido;
- agentes de conservação como metil- e o propil-parahidroxibenzoato de sódio (POBMS e POBPS) na proporção de, respectivamente, 0,1 e 0,05%;
- 0,2% de hidróxido de sódio, de forma a neutralizar a solução; e
- qs de água destilada, utilizada como solvente (quantidade suficiente para 100%), uma vez que este se solubiliza bem em água, contrariamente a outros como o butil-hidroxianisole, igualmente, testado em formulação.

A produção é realizada da seguinte forma:

- pré-mistura 1; adição de uma parte da água ao hidróxido de sódio
- pré-mistura 2; dispersão do princípio activo num volume de água, levada a uma temperatura de, aproximadamente, 30 a 35 °C, e
- mistura com o desfloculante do poloxâmero, o carbómero e as pré-misturas 1 e 2.

Obtém-se um gel branco, termo-reversível e homogéneo, a um pH de, aproximadamente, 5,5, pronto a acondicionar.

É, igualmente, salientado que, na produção, a ordem de introdução tem alguma importância, uma vez que, de um modo preferido, o princípio activo é incorporado por último, após o poloxâmero. Este último apresenta propriedades solubilizantes que diminuem a propensão do princípio activo para formar agregados de partículas e, conseqüentemente, provocar uma sedimentação inadequada.

A figura 1 mostra a curva dos resultados obtidos comparados, no que respeita às variações da viscosidade em função da temperatura, variações que são muito significativas. A curva aplanada A representa as variações de viscosidade do Lutrol F127 a apenas 25% e a curva B representa o aumento brusco da viscosidade a 33 °C deste mesmo Lutrol em associação com o Carbopol 5984.

Verifica-se que o Lutrol utilizado de forma isolada não tem um comportamento realmente termogelificante.

As quantidades de poloxâmero, susceptíveis de produzir os efeitos pretendidos estão compreendidas entre 1,0% e 40,0%, mais particularmente, entre 5,0% e 20,0%.

As quantidades de carbómero, susceptíveis de produzir os efeitos pretendidos, em associação com o poloxâmero tomado nas

quantidades indicadas acima, estão compreendidas entre 0,1% e 2,0, mais particularmente, entre 0,5% e 1,0%.

Uma outra série de ensaios comparativos consiste em realizar testes sobre o olho de coelho.

São preparadas:

- uma composição de Controlo à base de Lutrol F127 a 25%, contendo 0,01% de fluoresceína. A composição apresenta uma viscosidade de 20000 centipoises, a 30 °C.
- uma composição de Teste à base de Lutrol F127 a 5% contendo, igualmente, 0,01% de fluoresceína, mas com Carbopol 5984 0,5%, adicionalmente. A composição apresenta, igualmente, uma viscosidade de 20000 centipoises, a 30 °C.

Estas composições são aplicadas sobre o olho de cinco coelhos, a preparação de Controlo sobre o olho direito e a preparação de Teste sobre o olho esquerdo.

É avaliada a remanência da presença da fluoresceína, examinando a fluorescência dos olhos dos coelhos submetidos a uma iluminação UV (254 nm).

Os resultados indicam uma melhor remanência da presença da fluoresceína à superfície, para a composição de Teste:

Coelho	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5
Controlo (Duração em horas)	6 h	4 h	3 h	2 h	3 h
Teste (Duração em horas)	9 h	12 h	12 h	10 h	18 h

De facto, o aumento da remanência é fortemente significativo, uma vez que existe uma relação de 3 para 5, se forem eliminados os extremos.

Os ensaios demonstraram o interesse de uma adição de um derivado celulósico, tal como uma celulose monocristalina

comercializada sob a denominação "Avicel", agente tixotrópico ou, de um modo preferido, hidroxipropilmetilcelulose, comercializada sob a denominação "Méthocel E5 premium". Um tal derivado celulósico em sinergia com o poloxâmero permite reduzir o intervalo de temperaturas de transição de fase e aumentar, de uma forma muito conseqüente, a viscosidade do gel no momento da fase de termogelificação, durante a exposição ao calor.

As quantidades adaptadas variam entre 1 e 5%, sem que estes limites sejam barreiras à utilização, mas grandes quantidades não alteram significativamente as propriedades, embora possam, em contrapartida, fazer desaparecer o carácter termo-reversível.

Para além disso, é conveniente não utilizar um gel demasiado viscoso à temperatura ambiente, uma vez que, por um lado, a não fluidez pode prejudicar a aplicação sobre a mucosa e, por outro lado, esse produto é difícil de desgaseificar após a passagem nos aparelhos de mistura dinâmica.

De acordo com a composição preferida, a conservação é de, aproximadamente, 5 anos de forma estável, ou seja, o princípio activo permanece no gel sob a forma dispersa ou solubilizada.

As curvas das figuras 2A e 2B atestam esta estabilidade.

A descrição que acabou de ser fornecida abrange uma aplicação em tratamentos das afecções da mucosa vaginal, mas será equivalente para qualquer outra mucosa de acesso difícil.

Quanto aos princípios activos susceptíveis de serem associados a esta composição, estes podem ser de naturezas diferentes e, ainda, serem associados numa mesma composição. Podem ser, igualmente, utilizados antifúngicos, antibióticos ou produtos hormonais de substituição ou anticoncepcionais naturais, tais como estroprogestativos ou anticoncepcionais sintéticos como o danazol.

Do mesmo modo, podem-se citar os descongestionantes, os anti-inflamatórios, os anti-alérgicos, os anti-álgicos ou os

antipruriginosos.

Podem-se verificar, igualmente, consequências importantes e particularmente vantajosas das composições que acabam de ser indicadas.

A baixa viscosidade à temperatura ambiente permite recorrer a meios de administração particularmente adaptados e que utilizam totalmente a baixa viscosidade à temperatura ambiente e a forte bioadesividade.

Sob controlo médico, por exemplo, no momento de um exame ginecológico, com a ajuda de um espéculo, o produto pode ser vaporizado ou projectado pelo médico em jactos, sobre uma mucosa atingida pela afecção a tratar.

Se o medicamento a administrar é um antifúngico, o ginecologista pode, deste modo, colocar o produto directamente sobre a ou as zonas infectadas.

O produto aderente a uma mucosa encontra-se numa concentração superior às CMI (concentrações mínimas inibitórias) durante um tempo suficiente para erradicar os vectores responsáveis pela infecção.

Pode-se utilizar a mesma abordagem com um antibiótico que trata as vaginites não específicas.

Pode-se, igualmente, propor um dispositivo multiperforado para ser introduzido na cavidade natural a tratar (vagina, recto..), tendo uma forma anatómica, sendo o produto dispensado através deste dispositivo, por intermédio de uma válvula doseadora ou de um gás propulsor.

Pode ser, igualmente, realizada a auto-administração.

As mesmas vantagens da composição de acordo com a invenção resultam da baixa viscosidade no momento da aplicação e a forte remanência uma vez aplicada.

Lisboa, 21 de Novembro de 2006

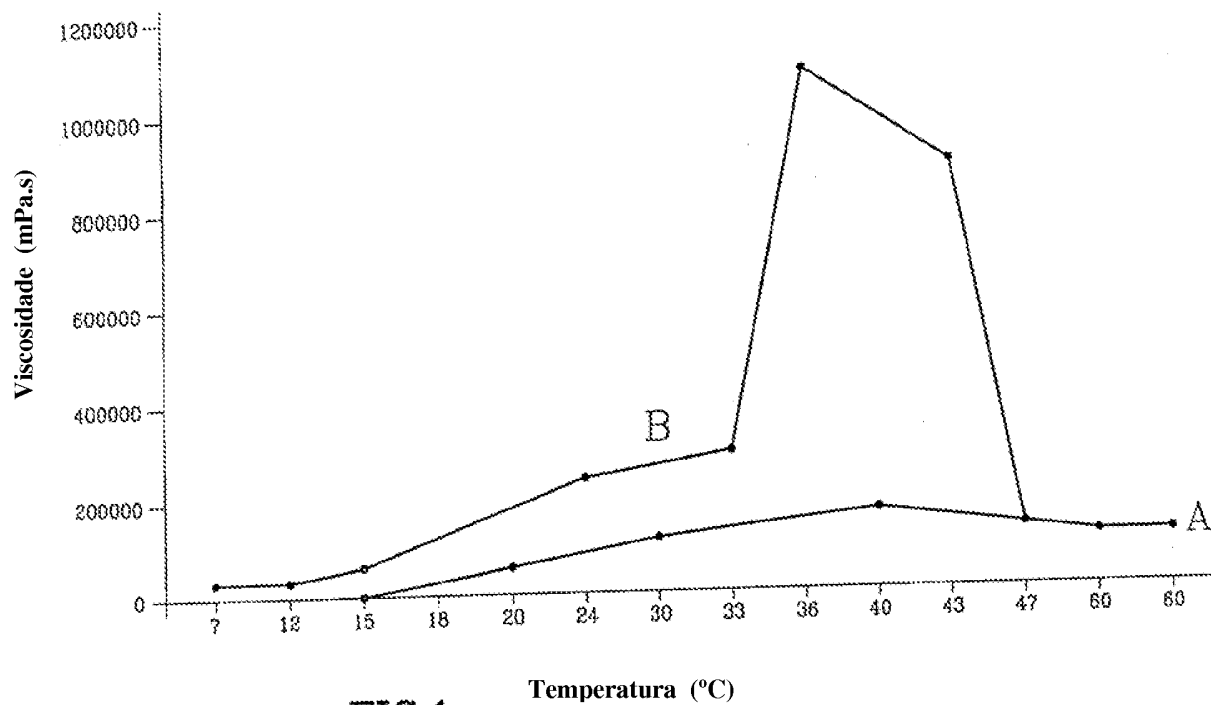
## REIVINDICAÇÕES

1. Composição sob a forma de gel destinada ao tratamento de uma mucosa com um princípio activo, nomeadamente, a mucosa vaginal, compreendendo, pelo menos, um poloxâmero constituindo um gelificante termo-reversível e, pelo menos, um carbómero constituindo um produto bioadesivo caracterizada por compreender, igualmente, em combinação:
  - pelo menos, um derivado celulósico, e
  - pelo menos, um princípio activo solubilizado ou em suspensão.
2. Composição sob a forma de gel de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o poloxâmero retido ser um copolímero de óxidos de etileno e de propileno.
3. Composição sob a forma de gel de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por produto bioadesivo ser um polímero do ácido acrílico de massa molecular elevada.
4. Composição sob a forma de gel de uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada por o derivado celulósico ser a hidroxipropilmetilcelulose.
5. Composição sob a forma de gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por o princípio activo ser um antifúngico, um antibiótico, produtos hormonais de substituição ou anticoncepcionais naturais, tais como os estroprogestativos ou os anticoncepcionais sintéticos ou, ainda, uma combinação de dois ou mais de entre estes.

6. Composição sob a forma de gel, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por o princípio activo ser o econazole e/ou o metronidazole.
7. Composição sob a forma de gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por esta compreender água como excipiente.
8. Composição sob a forma de gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por esta compreender, pelo menos, um conservante e um neutralizante.
9. Composição sob a forma de gel, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por o conservante ser escolhido de entre o metil-para-hidrobenczoato de sódio ou o propil-para-hidrobenczoato de sódio.
10. Composição sob a forma de gel, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizada por o neutralizante ser o hidróxido de sódio.
11. Processo de produção da composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, caracterizado por consistir em realizar a seguinte sucessão de etapas:
  - pré-mistura 1; adição de uma parte do excipiente com o neutralizante,
  - pré-mistura 2; dispersão do princípio activo na outra parte do excipiente levado a uma temperatura de, aproximadamente, 30 a 35°C, e
  - mistura mecânica do gel termoreversível, do produto bioadesivo e das pré-misturas 1 e 2.

12. Dispositivo de aplicação compreendendo a composição sob a forma de gel de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por este compreender meios de projecção da referida composição, sob a forma de aerossol ou de jactos, de forma a localizar o produto com precisão sobre a zona a tratar.
  
13. Utilização de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, para a obtenção de um medicamento destinado a ser aplicado localmente sobre uma mucosa em forte concentração sobre a zona a tratar.

Lisboa, 21 de Novembro de 2006



**FIG.1**

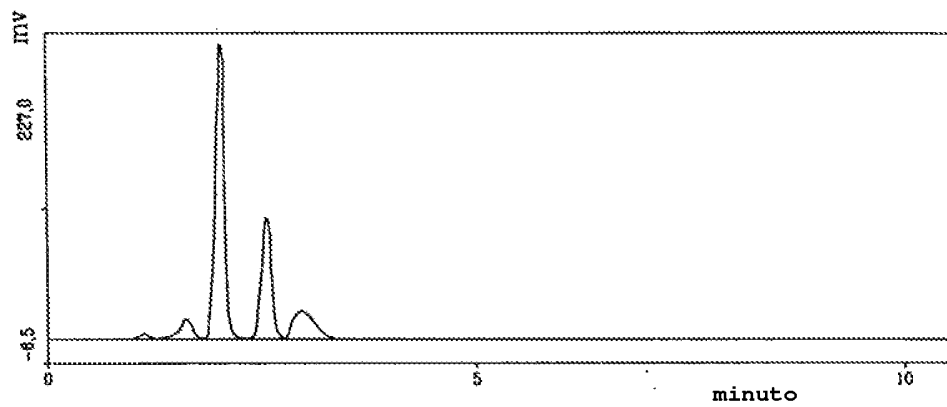


FIG.2A

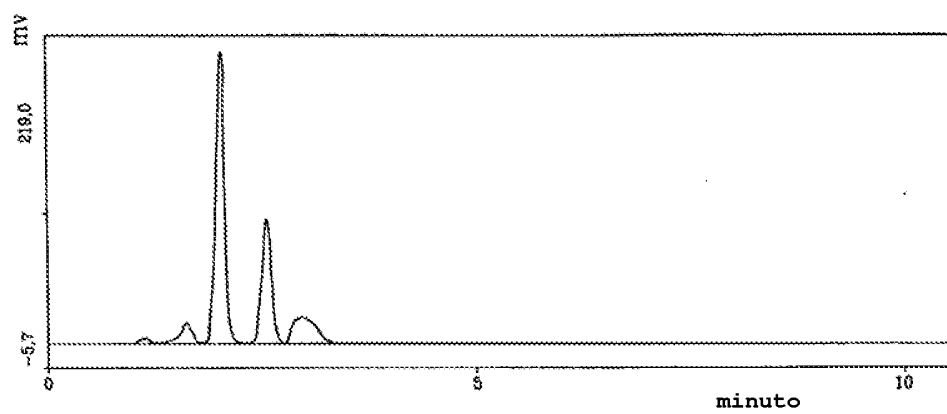


FIG.2B