

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

(22) Data de pedido: 2006.09.14	(73) Titular(es): MEDPHARM LIMITED	
(30) Prioridade(s): 2005.09.14 GB 0518769	BUSINESS CENTRE, SHEEP STREET	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.06.18	CHARLBURY, OXFORDSHIRE OX7 3RR	GB
(45) Data e BPI da concessão: 2012.06.06 176/2012	(72) Inventor(es): MARC BARRY BROWN	GB
	STUART ALLEN JONES	GB
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO MONOFÁSICA FORMADORA DE UM FILME PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA**

(57) Resumo:

AS SOLUÇÕES SATURADAS MONOFÁSICAS DE FÁRMACO NUM SOLVENTE E MISTURA PROPULSORA, JUNTAMENTE COM UM AGENTE FORMADOR DE FILME, EXIBEM FLUXOS DE DIFUSÃO TRANSDÉRMICA MAIORES DO QUE AQUELES PREVISTOS PELA LEI DE FICK QUANDO APLICADAS TOPICAMENTE.

RESUMO

**"COMPOSIÇÃO MONOFÁSICA FORMADORA DE UM FILME PARA
ADMINISTRAÇÃO TÓPICA"**

As soluções saturadas monofásicas de fármaco num solvente e mistura propulsora, juntamente com um agente formador de filme, exibem fluxos de difusão transdérmica maiores do que aqueles previstos pela lei de Fick quando aplicadas topicamente.

DESCRIÇÃO**"COMPOSIÇÃO MONOFÁSICA FORMADORA DE UM FILME PARA
ADMINISTRAÇÃO TÓPICA"**

A presente invenção relaciona-se com formulações para administração tópica de fármaco, e métodos para a sua utilização e fabrico.

A administração de compostos terapêuticos quer localmente à pele, ou na circulação sistémica após a passagem através da pele, oferece numerosas vantagens potenciais durante a administração oral ou parentérica do fármaco. Estas incluem evitar o metabolismo hepático de primeira passagem, concordância melhorada do paciente e facilidade de acesso à membrana absorvente, *i.e.*, à pele. Adicionalmente, no caso de administração local (*i.e.* fornecimento às camadas superficiais da pele) pela administração direta do fármaco ao local patológico, podem ser minimizados quaisquer efeitos adversos associados à toxicidade sistémica. Contudo, a administração efetiva de fármacos na e através da pele não é trivial.

As moléculas podem passar na e/ou através da pele por difusão passiva. A difusão passiva pode ser descrita termodinamicamente através da primeira lei de Fick:

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

em que (J) descreve o fluxo em estado estacionário por unidade de área, (K) é a partição do fármaco entre a pele e a formulação e (D) é o coeficiente de difusão através da extensão do percurso de difusão (h). Dado que usualmente a concentração do permeato na dose aplicada (C_{app}) é muito mais elevada do que a concentração na fase do recetor (C_{rec}) esta equação pode ser simplificada para:

$$J = K_p C_{app} \quad [2]$$

em que k_p é o coeficiente de permeabilidade e igual a KD/h (Hadgraft, 2004). De acordo com a lei de Fick os fatores mais importantes que influenciam o fluxo através da pele são o gradiente de concentração do fármaco na pele, o coeficiente de partição do permeato e o coeficiente de difusão (Thomas and Finnin, 2004; Hadgraft, 2004). Em adição, o fluxo (J) de uma molécula através de uma membrana deveria aumentar linearmente com a concentração até que a C_{app} atingisse o limite de solubilidade *i.e.* no ponto de saturação (*i.e.* uma atividade termodinâmica (TA) de 1. Assumindo que não há interação entre o fármaco e o veículo de distribuição, então isto significa que, independentemente de 1) a natureza do veículo na formulação saturada de fármaco, e 2) a quantidade de uma formulação saturada de fármaco aplicada à membrana a uma $TA = 1$, o fluxo/libertação do fármaco permanecerá a mesma. Assim, quando uma

formulação saturada de fármaco é aplicada à pele, o fármaco estará na sua atividade termodinâmica mais elevada, de acordo com a lei de Fick. Em alguns casos a TA pode exceder 1 quando são formados sistemas sobressaturados. No entanto, tais formulações são inerentemente instáveis e como tal não são adequadas para a utilização *in vivo*.

A pele humana compreende três camadas de tecido: 1) a epiderme estratificada, avascular, celular; 2) a derme subjacente do tecido conectivo; e 3) a gordura subcutânea por debaixo da derme. A função fisiológica do *Stratum corneum*, a camada de pele mais exterior e não viável, é atuar como uma barreira protetora para o organismo. Os lípidos intercelulares do *Stratum corneum* compreendem ceramidas, colesteróis, ésteres de colesterol, e ácidos gordos livres, cuja organização e composição química única criam um grau elevado de impermeabilidade à água. São estas lamelas de lípidos que contribuem em grande medida para a permeabilidade da barreira epidérmica, tanto para a água como para outros permeatos (Ting et al., 2004).

A fim de que as quantidades terapêuticas de fármaco penetrem na pele, as propriedades de barreira do *Stratum corneum* deverão ser ultrapassadas. O *Stratum corneum* exibe permeabilidade seletiva e permite apenas a passagem de compostos relativamente lipofílicos com um peso molecular inferior a 400 Daltons. Contudo, quando um fármaco é muito lipofílico, poderá atravessar o *Stratum corneum*, mas a difusão diminui rapidamente quando este

entra em regiões inferiores aquosas da epiderme, em que este é escassamente solúvel. Assim, à medida que a difusão de um permeato muito hidrofóbico prossegue nas camadas mais profundas da pele, a difusão desacelera, e o gradiente de concentração (do *Stratum corneum* até ao tecido viável) decresce. O passo determinante da taxa para difusão de espécies torna-se desta forma um espaço livre na barreira e não uma penetração da barreira.

Para além da sua incapacidade de penetrar nas camadas profundas da epiderme, as moléculas fracamente solúveis em água são também notoriamente difíceis de formular, já que frequentemente exibem baixa solubilidade em numerosos veículos tópicos. Uma concentração suficiente de um agente terapêutico aplicado topicamente deverá ser carregada no veículo para garantir um gradiente de concentração adequado entre a formulação e a pele, de modo a atingir a libertação adequada do fármaco na pele. As formulações tópicas, tais como unguentos, que podem solubilizar concentrações elevadas de ativos hidrofóbicos, são "pesadas" e "gordurosas", tornando-as assim inaceitáveis cosmeticamente. Contudo, a baixa solubilidade dos compostos hidrofóbicos em veículos tópicos cosmeticamente mais aceitáveis tais como cremes e géis frequentemente excluem a sua utilização.

Os métodos de ultrapassar as propriedades da barreira do *Stratum corneum* poderão ser divididos em químicos, tais como os usados em sistemas de oclusão,

intensificadores de penetração, e sistemas sobressaturados, e físicos, tais como métodos de iontoforese, electroporação da pele, ultrassons e injeção de pós. Para moléculas orgânicas pequenas, os métodos de melhoramento químico têm várias vantagens, em termos do seu baixo custo, inexistência de irritação, e simplicidade, comparados com os métodos físicos.

Independentemente do seu modo de ação, os intensificadores de penetração alteram usualmente as propriedades da barreira da pele. Quer a alteração estrutural seja reversível ou não, as concentrações dos intensificadores de penetração requeridas para induzir uma resposta eficaz causam frequentemente irritação da pele, efeitos secundários indesejáveis, e/ou instabilidade do fármaco. Assim, enquanto muitos intensificadores da penetração são sem dúvida efetivos, podem frequentemente ser difíceis de formular e impraticáveis de usar.

O *Stratum corneum* tem apenas aproximadamente 10 µm de espessura quando seco, mas dilata significativamente na presença de água. A hidratação do *Stratum corneum* amacia a pele afrouxando o empacotamento lipídico que faz com que seja mais facilmente atravessada por um penetrante do tipo lipídico. A oclusão é uma forma popular e simples de hidratar a pele e é comumente conseguida quer através da aplicação de um emplastro ou de um veículo muito hidrofóbico para prevenir a perda transepidérmica de água. No entanto, como discutido previamente, os veículos hidro-

fóbicos são cosmeticamente inaceitáveis e devido a questões de solubilidade a maioria dos emplastos só providencia cerca de 10% da dose total, ficando os subsequentes 90% de fármaco remanescentes no emplastro a ser descartado.

De acordo com a primeira lei de Fick, o fluxo de um fármaco (assumindo nenhuma interação com o veículo) é diretamente proporcional à sua atividade termodinâmica na formulação, que está relacionada com o grau de saturação. Se um veículo tópico é sobressaturado com um fármaco *i.e.* a concentração máxima de fármaco que pode ser dissolvida num veículo é aumentada utilizando excipientes complementares e/ou variações no pH, temperatura, ou na formulação do veículo, o fluxo é aumentado como um resultado direto de um aumento na atividade termodinâmica (Moser *et al.*, 2001 a). Contudo, enquanto que os sistemas sobressaturados são termodinamicamente mais ativos, são tipicamente termodinamicamente instáveis e a cristalização do fármaco ocorre frequentemente com o tempo, que não é aceitável no prazo de um produto farmacêutico.

Um método para ultrapassar o problema da instabilidade termodinâmica em sistemas sobressaturados é criar a sobressaturação das soluções subsaturadas imediatamente antes ou durante a aplicação tópica. Isto pode ser conseguido através da captação de água da pele, evaporação de um solvente volátil, ou usando um sistema de co-solventes mistos, em que as variações no veículo são

criadas antes da administração da fórmula (Moser *et al.*, 2001 b).

A criação de sistemas sobressaturados utilizando solventes voláteis é um método muito eficaz de aumentar a atividade termodinâmica. No entanto, o solvente volátil deverá idealmente ser não tóxico, não combustível, ter excelentes propriedades de solubilidade para uma vasta gama de fármacos, e ser inerte. Além disso, o sistema sobressaturado final deverá conter um agente anti-nucleação para retardar o processo de cristalização para manter a atividade termodinâmica ótima. Foi demonstrado que a adição de polímeros/plastificantes pode ser usada para retardar o processo de recristalização. Os polímeros seguintes foram utilizados previamente para prevenir efetivamente a recristalização de um número de fármacos em soluções sobressaturadas: Eudragit R/S 100L, HPMC ftalato, etilcelulose, metilcelulose, ciclodextrina, hidroxipropilcelulose, poli(vinilpirrolidona) (PVP), poli (álcool vinílico) (PVA), e carboximetilcelulose. As fórmulas sobressaturadas são, geralmente melhor estabilizadas por polímeros que possuem parâmetros de solubilidade semelhantes aos dos próprios fármacos, uma vez que aqueles que têm valores superiores podem possuir um efeito desestabilizante. Contudo, a combinação dos parâmetros de solubilidade não é um método fiável para prever uma formulação sobressaturada ótima (Moser *et al.*, 2001 c).

Presentemente, a maioria dos aerossóis voláteis tópicos empregam uma cadeia de hidrocarbonetos curta tal como butano, propano, *n*-butano, ou uma sua mistura, como veículo de administração. Estes solventes foram aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA) para uso tópico e são geralmente aceites como seguros (GRAS listado pela FDA). Contudo, enquanto que os propulsores do aerossol de hidrocarboneto são relativamente baratos, não tóxicos, e ambientalmente amigáveis (uma vez que não danificam a camada de ozono e não são gases com efeito estufa) o seu uso é limitado pela sua inflamabilidade. O butano, especialmente, é explosivo e só deve ser manipulado em salas à prova de explosão que estejam equipadas com dispositivos de segurança adequados e equipamento à prova de explosão.

Os solventes hidrofluoroalcanos (HFA) foram aprovados para uso humano em inaladores de dose calibrada pressurizados (pMDIs) desde meados dos anos 90 (Vervaet and Byron, 1999). Estes solventes são altamente voláteis, como os hidrocarbonetos, mas não são combustíveis. Os HFA foram desenvolvidos especificamente para substituir os solventes clorofluorcarbonetos (CFC), que se descobriu possuírem efeitos prejudiciais para a camada de ozono. Contudo, o ponto de ebulição, valor de Kauri-Butanol, constante dielétrica, momento dipolar, polarizabilidade e parâmetros de solubilidade dos propulsores de HFA e CFC diferem significativamente (*c.f.* tabela 1).

Tabela 1. Propriedades físicas dos propulsores de CFC e HFA. PE: ponto de ebulição °C; KB: valor de Kauri-Butanol; δ : parâmetro de solubilidade em cal/mL; μ : momento dipolar; ϵ : constante dielétrica; α : polarizabilidade (adaptado de Vervaet and Byron, 1999)

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

Estas diferenças são causadas em parte pela eletronegatividade aumentada de HFAs (o flúor é mais eletronegativo do que cloro). O forte potencial em atrair eletrões dos átomos de flúor minimiza a atração intermolecular nestes propulsores que conduz a um ponto de ebulição inferior comparado com os propulsores de CFC estruturalmente equivalentes. Além disso, os átomos de hidrogénio posicionados assimetricamente na estrutura dos HFAs criam um dipolo diferente nas ligações carbono-hidrogénio em ambos os propulsores. A polaridade aumentada dos propulsores de HFA é refletida no seu maior momento dipolar e constante dielétrica quando comparados com os CFCs.

Assim, enquanto que os propulsores de HFA são ideais em termos de segurança e volatilidade para

utilização em aerossóis tópicos, a sua mistura única de propriedades hidrofóbicas e eletronegativas significa que, ao contrário dos hidrocarbonetos ou dos CFCs, são incapazes de solubilizar uma ampla gama de ambos agentes terapêuticos hidrofílicos e hidrofóbicos. A sua falta de solubilidade para a maioria dos compostos terapêuticos impede o seu uso como único veículo volátil para aerossóis tópicos.

De modo a melhorar o perfil de solubilidade dos propulsores de HFA, podem ser usados co-solventes. Contudo, novamente o sistema de co-solvente deve apresentar excelente tolerabilidade tópica, deve ser volátil, aceitável como excipiente farmacêutico e capaz de solubilizar uma ampla gama de agentes terapêuticos. Em trabalhos prévios, na investigação da solução de MDIs, o etanol foi utilizado como um co-solvente (Brambilla, 1999). O etanol solubiliza uma ampla gama de agentes terapêuticos e é aceitável para utilizar nas formulações terapêuticas.

Em US-A-6123924, é revelada a PVP como um agente de suspensão para auxiliar a suspensão de agentes terapêuticos para fornecimento do fármaco inalável.

Em WO 95/15151, são reveladas formulações farmacêuticas para administração do aerossol e compreendem o agente terapêutico em combinação com um coloide protetor, que poderá incluir PVA, e um HFA.

Em US-A-5776432 é revelado a utilização de HFA e etanol para solubilizar um esteroide.

A US 2003/0224053 revela composições que podem formar um filme em contacto com a pele e que compreendem um polímero, uma substância que pode ser destacada e que providenciarão uma quantidade útil do fármaco ou cosmético. Não há qualquer requisito de que a composição seja monofásica ou de que a substância ativa esteja saturada.

A US 2003/0152611 revela composições farmacêuticas para administração transdérmica compreendendo uma matriz de polímero celulósico, um NSAID, um promotor de absorção, água e uma matriz formadora de solvente. As soluções saturadas monofásicas não são requeridas.

A US-A-6432415 revela géis bioadesivos e aerossóis compreendendo uma alquilcelulose farmacêuticamente aceitável insolúvel em água, um sistema de solvente compreendendo um solvente volátil e água, um agente de solubilização e um medicamento. É possível incorporar um propulsor. Não há sugestão de que as preparações sejam quer monofásicas ou saturadas.

A US-A-6325990 providencia vitaminas lipofílicas, etc. na ausência de água e na presença de polisiloxano adesivo, um promotor de absorção e um solvente volátil, pulverizável a partir da lata de aerossol. Não há sugestão

de que as composições devam ser quer monofásicas ou saturadas.

A WO 0/045795 providencia composições medicinais de aerossol que compreendem um medicamento num veículo volátil e um ou mais polímeros formadores de filme. Não há sugestão de que as composições devam ser quer monofásicas ou saturadas.

A WO 0/38658 revela composições emagrecedoras para administração dérmica compreendendo uma matriz que forma um filme suave após secagem. Não é revelado que as composições devam ser quer monofásicas ou saturadas.

A JP 08291050 revela uma composição de aerossol possuindo atividade espumante. A composição compreende um polímero acrílico, um plastificante, um álcool inferior, água, um tensoativo, um propulsor e um álcool polivalente. Não há sugestão que as composições devam ser quer monofásicas ou saturadas.

A JP 01230514 providencia um adesivo tipo aerossol compreendendo um polímero formador de filme, um solvente, um propulsor e o fármaco. Não há sugestão que as composições devam ser quer monofásicas ou saturadas.

A WO 88/09185 revela um emplastro compreendendo um polímero formador de filme que contém a substância

ativa, uma matriz de polímero líquida que forma o filme flexível no endurecimento, e um solvente que controla a libertação da substância ativa, juntamente com um solvente para a matriz, e um propulsor. As composições não são monofásicas e a concentração não é um fator significativo.

A AU 198664695 providencia uma composição pesticida compreendendo um polímero formador de filme, um solvente e um material ativo. Uma solução límpida é descrita como sendo desejável para uso como um aerossol, mas não é sugerida ou requerida a saturação.

A GB 2188844 revela uma composição anti- psoriática compreendendo uma formulação líquida de polímeros formadores de filme juntamente com compostos antipsoriáticos. Não é revelado que as composições devam ser quer monofásicas ou saturadas.

As US4863721, US2004184994, US20040213744, WO0 143722, US4752466 revelam uma composição farmacêutica formadora de filme para administração tópica compreendendo um medicamento, um solvente, um agente formador de filme e um propulsor. As referidas composições são, contudo, não monofásicas e não providenciam pelo menos 80% de saturação de um medicamento.

Surpreendentemente, nós descobrimos agora que as soluções monofásicas, saturadas de fármaco num solvente e a

mistura propulsora, juntamente com um agente formador de filme, exibem fluxos de difusão passiva maiores do que aqueles previstos pela lei de Fick.

Assim, num primeiro aspeto, a presente invenção providencia uma formulação farmacêutica capaz de formar um filme em administração tópica, compreendendo a referida formulação uma preparação de um medicamento, um seu solvente, um agente formador de filme, e um propulsor, em que a formulação é monofásica e o medicamento está presente numa quantidade saturante, sob condições de utilização.

O termo 'monofásicas' é utilizado para indicar que a formulação não contém fármaco não dissolvido, e também que existe só uma fase líquida, e um coloide ou micro coloide, por exemplo. Existe apenas uma fase, e que a fase é líquida.

O fármaco deve estar presente numa quantidade saturante na formulação. A este respeito, deverá ser entendido que uma formulação mantida a uma temperatura superior requererá maiores quantidades de fármaco de modo a ser saturado, para a maioria dos solventes. A este respeito, os requisitos monofásicos permanecem importantes, mas a saturação poderá ser determinada se a formulação, quando aplicada a uma membrana de teste tal como revelado nos Exemplos anexos, transcender a lei de Fick ou só

providenciar um fluxo a ou inferior àquele previsto pela lei de Fick.

Assim, por saturado podemos também incluir substancialmente saturado, em que está presente pelo menos 80% daquela quantidade de fármaco necessária para atingir a saturação. Esta quantidade é preferencialmente pelo menos 90%, e mais preferencialmente 95%. À temperatura de utilização, é preferido que a formulação esteja o mais próximo possível da saturação, enquanto permanece monofásica. As soluções sobressaturadas estão também incluídas, mas estas são geralmente menos preferidas, uma vez que não são geralmente estáveis, e têm um curto prazo de validade antes de deixar de ser monofásicas.

É preferido que a quantidade de fármaco presente esteja tão próxima da saturação total quanto possível, mas muitas soluções monofásicas não são estáveis a tais concentrações elevadas. Em tais casos, a adição de agentes anti-nucleação, tais como aqueles descritos adiante, poderá ser vantajosa, como poderá ser uma ligeira queda na saturação, diminuindo tanto quanto 80%, o que é considerado como sendo uma quantidade de saturação para os propósitos da presente invenção.

A vantagem da presente invenção reside nos níveis de saturação elevada combinados com a utilização do propulsor. O propulsor é tipicamente um líquido altamente

volátil com um ponto de ebulição baixo, tal como um CFC ou um HFA, e particularmente um HFA (hidrofluoroalcano), de tal forma que pode forçar a formulação de um distribuidor. A evaporação é quase instantânea e a ebulição durante a transferência do distribuidor ao local de administração tem o efeito de causar a evaporação de quantidade substancial de solvente, que são como definido adiante, mas tipicamente etanol ou álcool isopropílico. Assim, o solvente é preferencialmente um solvente volátil, e é preferencialmente mais volátil que a água e será frequentemente orgânica, e a descompressão quase explosiva do propulsor causa a rutura e a perda de solvente por evaporação. Esta perda pode ser até 50% e mesmo superior.

O efeito da perda de solvente é conduzir a restante solução à sobressaturação. É por esta razão que são necessários os níveis de saturação de pelo menos 80%, com níveis mais baixos tende a resultar em soluções saturadas em vez de soluções sobressaturadas, e deve ser considerado pouco vantajoso. A 80% e superior, poderão ser conseguidos níveis de sobressaturação de até 2,5 vezes a saturação, com a concomitante capacidade de conduzir a permeação através do *Stratum corneum*. Os níveis inferiores de saturação requerem maior perda de solvente antes da sobressaturação ser atingida.

O medicamento poderá ser qualquer substância para a qual é desejado atingir a penetração na e/ou através da pele, e tais substâncias serão também geralmente referidas

aqui como 'fármacos'. Os fármacos adequados para utilização de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, aqueles na Tabela seguinte, quer individualmente ou em combinação:

<u>Tipo de Fármaco</u>	
Antipruriginosos Locais	Crotamitona Cloridrato de doxepina Mesulfeno Polidocanol
Anestésicos Locais	Ametocaina (cloridrato em soluções ou cremes, base em géis ou unguentos) Amilocaina (cloridrato) Benzocaina Bucricaina (cloridrato) Sulfato de Butacaina Picrato de aminobenzoto de butilo Cincocaina (base, cloridrato ou benzoato) Cloridrato de Dimetisoquina Cloridrato de Diclocaina Cloreto de Etilo Lidocaina Lignocaina Mirtecaina Oxetazaina (Oxetacaina) Prilocaina Cloridrato de Propanocaina Tetracaina

(continuação)

<u>Tipo de Fármaco</u>	
Anti-histamínicos	Antazolina Cloridrato Clorciclizina Maleato de Dimetindeno Difenidramina Histapirrodina Cloridrato de Isotipendilo Mepiramina Maleato Mepiramina Cloridrato de Tolpropamina Cloridrato de Tripelenamina Cloridrato de Triprolidina
Corticosteroides	Dipropionato de Alclometasona Dipropionato de beclometasona Valerato de betametasona Propionato de Clobetasol Butirato de Clobetasona Desoximetasona Valerato de Difluocortolona Fludroxicortida/Flurandrenolona Acetonido de Fluocinolona Hidrocortisona Acetato de Hidrocortisona Butirato de Hidrocortisona

(continuação)

<u>Tipo de Fármaco</u>	
Preparações tópicas para a psoríase	Calcipotriol Alcatrão de Hulha Ditranol 5-Fluouracil Ciclosporina Ácido Fumérico Lonapaleno Metotrexato Metoxsaleno Ácido Salicílico Tacalcito Tacrolimus Pimecrolimus Tazaroteno
Preparações tópicas para o acne	Ácido Azeláico Peróxido de benzoílo Ácido ditiosalicílico Motretinida Resorcinol
Antibacterianos tópicos para o acne	Clindamicina Eritromicina

(continuação)

<u>Tipo de Fármaco</u>	
'fármacos Dermatológicos'	Becaplermina (ulceras diabéticas da pele) Bentoquatam (previne a dermatite de contacto alérgica causada pela hera venenosa) Ácido gamolenico Ácido glicólico (pele fotodanificada) Hidroquinona/Mequinol (agentes de despigmentação) Ichthammol Keluamida (dermatite seborreica) Suciannato de lítio Monobenzona (vitiligo) Fosfato de polifloroglucinol (Tratamento de feridas e doenças pruriginosa da pele) Pidolato de sódio (humectante, aplicado como um creme/loção para doenças da pele seca) Enxofre (antifúngico/antiséptico ligeiro) Cal sulfurada (Para acne, sarna, dermatite seborreica) Potassa sulfurada (Acne) Minoxidil (crescimento capilar)

(continuação)

<u>Tipo de Fármaco</u>	
Retinóides tópicos e pre-parações relacionadas para acne	Adapaleno Isotretinoína Ácido poliprenóico Tretinoína
<u>Tipo de Fármaco</u>	
Outras preparações tópicas para o acne	Nicotinamida
Antibacterianos tópicos	Amfomicina Bacitracina/Bacitracina de Zinco Sulfato de Becanamina Cloramfenicol Clorquinaldol Clortetraciclina Sulfato de framacetina Ácido fusídico Halquinol Mupirocina Mupirocina Sulfato de neomicina Polimixinas (Sulfato de Polimixina B) Sulfadiazina de prata (sulfadiazina) Sulfanilamida Sulfasomidina Sulfatiazole de sódio (sulfatiazole)

(continuação)

<u>Tipo de Fármaco</u>	
Tópicos antifúngicos	Peróxido de benzoílo Amorolfina Ácido benzoico Bifonazole Bromoclorosalicilanilida Buclosamida Cloridrato de Butenafina Cloridrato de clormidazole Clorfenesina Ciclopirox Olamina Clotrimazole Cloridrato de croconazole Eberconazole Nitrato de econazole Fenticlor Nitrato de fenticonazole Flutrimazole Haloprogina cetoconazole Mepartricina Nitrato de miconazole Cloridrato de naftifina Natamicina Cloridrato de neticonazole Nistatina Nitrato de omoconazole Nitrato de Oxiconazole

(continuação)

<u>Tipo de Fármaco</u>	
	Pirrolnitrina Nitrato de sertaconazole Propionato de sódio Sulbentina Nitrato de sulconazole Nitrato de sulconazole Terbinafina Tioconazole Tolciclato Tolnaftato Triacetina Undecenoatos/ácido undecanóico
Preparações antivirais	1-Docosanol Aciclovir Brivudina Edoxudina Ibacinabina Idoxuridina Idoxuridina em dimetil sulfoxido Imiquimod Penciclovir Vidarabina
Preparações parasitocidas	Benzoato de benzilo Carbarilo Malatiana Permetrina Fenotrina

(continuação)

<u>Tipo de Fármaco</u>	
Preparações para cortes menores e abrasões	Cetrimida colódio sulfato de magnésio Proflavina
Preparações tópicas para o aparelho circulatório	Heparinóide
Fármacos transdérmicos	Ibuprofeno Diclofenac Trinitrato de glicerilo Oxibutinina Nicotina Ethinilestradiol + norelgestronina Griseofulvina Hioscina Alfentanilo Fentanilo Remifentanilo Testosterona Estrogénio Cloridrato de metilfenidato Prednisolona Metil prednisolona
Antitranspirantes	Cloreto de alumínio Brometo de glicopirrônio

Outros fármacos adequados incluem anti-inflama-

tórios não esteroides (NSAIDs), tratamentos para a ceratose actínica, e capsaicina, bem como substâncias tais como o mentol. Será entendido que o medicamento poderá ser adequado quer para aplicação local ou sistémica.

A administração tópica irá geralmente incluir qualquer posição exposta do corpo onde poderá ser vantajoso administrar uma formulação da invenção. A natureza altamente volátil do propulsor irá normalmente restringir tal administração à pele intacta, incluindo contusões e hematomas, mas a invenção também contempla, num aspeto menos preferido, a administração de formulações a qualquer membrana tópica, e a lesões ou feridas.

As formulações da invenção são capazes de formar um filme de administração tópica, tipicamente para a pele. Em particular, a maior parte do componente propulsor da formulação irá normalmente evaporar quase imediatamente, concentrando desse modo o resto da formulação. O componente formador de filme poderá ser tal como para formar um filme substancialmente na ausência de propulsor ou, mais preferencialmente, após a evaporação de uma porção do solvente.

O componente formador de filme poderá adequadamente ser um polímero aprovado para administração tópica, tal como polivinilpirrolidona (PVP) ou poli (álcool vinílico) (PVA), por exemplo.

Sem ser restringido pela teoria, acredita-se que

a formação de um filme serve para obstruir a pele, e para incentivar a retenção de água na pele. Isto tem a vantagem de que a água na pele poderá continuar a interagir com o fármaco após a evaporação dos solventes, assim, continuar a permeação do fármaco. Assim, é preferido um agente formador de filme que seja capaz de formar um hidrogel. A este respeito, a PVP e o PVA são preferidos. Outros agentes adequados de formação de filme incluem: polímeros acrílicos ou copolímeros, polímeros e copolímeros de metacrilato, poli (acetato de vinilo), e polímeros e copolímeros à base de celulose.

Tipicamente o agente formador de filme também atua como agente anti-nucleação na medida em que a formulação evolui para uma maior concentração, uma vez que tenha sido dispensada. Contudo, poderá ser desejado adicionalmente inibir a nucleação do fármaco, em cujo caso um componente adicional poderá ser adicionado à formulação para este propósito, garantido sempre que a formulação é monofásica e saturada com o fármaco sob condições de uso. Os agentes anti-nucleação adequados são bem conhecidos na técnica, e poderão incluir a PVA quando o PVP é usado como o agente formador de filme. Outros agentes anti-nucleação adequados incluem metilcelulose, etilcelulose, hidroxialquilceluloses, tais como hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose, ésteres de glicol, ácido poliacrílico, e seus derivados.

Os plastificantes poderão também utilmente ser

adicionados à formulação, em que o filme resultante seria menos flexível do que seria desejável. Os plastificantes são bem conhecidos na técnica, e incluem água, glicerol, ácido oleico, ácido cítrico, ésteres fosfato, ésteres de ácidos gordos, derivados de glicol, hidrocarbonetos e derivados de hidrocarbonetos, ácido adípico /poliésteres de butanodiol, óleos de soja epoxidados, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ésteres de ácido nítrico, óleo de rícino, triacetina, parafinas cloradas, e suas misturas.

Os componentes diferentes do fármaco, solvente, propulsor e agente formador de filme são também aqui referidos como excipientes.

Entender-se-á que a formulação seja saturada com o fármaco e seja monofásica sob as condições de utilização. A este respeito, estes requisitos relacionam-se com a formulação imediatamente antes da distribuição, como por exemplo quando num recipiente de aerossol.

Nós estabelecemos que é extremamente importante que o fármaco esteja presente em concentrações de saturação na formulação, no momento da utilização, e que a formulação seja monofásica. É especialmente surpreendente que as formulações contendo quantidades diferentes de todos os mesmos componentes, mas em que o fármaco está numa concentração elevada mas não saturante, tenham um desempenho consideravelmente pior do que aqueles que possuem uma concentração inferior mas não saturada.

O propulsor poderá ser um HFA, como ilustrado acima. O HFA irá normalmente desempenhar mais uma função do que meramente um diluente neutral e não reativo, e irá geralmente atuar como um co-solvente, apesar de ser fraco, para a maior parte. Por motivos de conveniência, entender-se-á também que o propulsor será normalmente adicionado no fim. Assim, como é demonstrado nos Exemplos anexos, em que é usado etanol como o solvente principal, por exemplo, e a concentração final de etanol é 10% em relação à composição final, seguidamente a PVP como um agente formador de filme só pode ser adicionada à concentração final de não mais que cerca de 2% se for utilizado um fármaco tal como o dipropionato de beclometasona (BDP). Numa tal formulação, o HFA formará a volta de 87-88% da formulação.

Contudo, quando a quantidade de HFA que é adicionada precisamente à mesma pré-mistura é tal que a quantidade final de etanol é 20% em vez de 10%, então a formulação resultante não será saturada em BDP.

Entender-se-á que quando HFA é aqui referido, então este inclui referência a qualquer propulsor adequado a menos que seja indicado o contrário. Também será entendido que HFA poderá servir como um anti-solvente em alguns casos, de forma que quando adicionado à solução etanólica saturada de fármaco, por exemplo, poderá forçar a precipitação, e tais propriedades do HFA são utilmente tomadas em conta aquando da preparação da solução saturada final.

A administração de quantidades das formulações de 10% e 20% de modo que a mesma quantidade de BDP seja administrada origina espantosamente diferentes curvas de absorção. A formulação etanol a 20% subsaturada exhibe uma relação próxima com a lei de Fick durante um período, antes de rapidamente atingir o patamar. É desejável que o HFA evapore virtualmente de imediato, e que o etanol evapore até pelo menos a solução estar saturada, após o que o fluxo é inteiramente como previsto pela lei de Fick. O etanol continuara a evaporar, talvez até um certo ponto dificultado pela PVP, e enquanto permanecer qualquer etanol, o BDP estará saturado no mesmo, mas não estará presente na solução de todo, uma vez que o etanol tenha evaporado, que é quando o fluxo forma um patamar nas figuras anexas, onde o patamar indica nenhuma adsorção/permeação adicional da membrana.

A formulação de etanol a 10% saturada exhibe resultados que excedem aqueles previstos pela lei de Fick *i.e.* em que a atividade termodinâmica é igual a 1 e representada pelo mesmo fármaco dissolvido num solvente inerte não volátil *e.g.* poli(etilenoglicol), e que continua a exhibir libertação durante um período de tempo consideravelmente em excesso do que o demonstrado pela preparação saturada. Isto não pode ser contabilizado pela preparação inicial do, nesse caso, BDP em etanol e PVP, uma vez que a única variação está na quantidade final de HFA adicionado, sendo todos os outros parâmetros os mesmos.

O que é necessário é que a quantidade de fármaco na formulação seja uma quantidade de saturação, após a adição de todos os componentes da formulação, incluindo o propulsor. Não importa se uma pré-mistura, que é aqui usada para indicar uma formulação da invenção sem um propulsor, é saturada, subsaturada, ou mesmo possui fármaco não dissolvido presente antes da adição do propulsor, desde que a formulação final esteja saturada no fármaco, e que a formulação seja monofásica.

Os solventes adequados são geralmente selecionáveis por aqueles peritos na técnica, e serão selecionados de acordo com o fármaco escolhido. Os solventes tipicamente adequados incluem; água, ciclometicona, álcool benzílico, propilenoglicol, polietilenoglicol, carbonato de propileno, etanol, dimetil sulfóxido, glicerina, álcool isopropílico, miristato de isopropilo e ácido oleico. O etanol é particularmente preferido, uma vez que este é capaz de dissolver quantidades terapeuticamente úteis da maioria dos fármacos adequados para administração tópica, e isto é uma vantagem particular da presente invenção que quantidades consideravelmente mais pequenas de etanol necessitem ser usadas para qualquer dado fármaco, por comparação com a técnica. Isto tem a vantagem de reduzir a irritação, por exemplo. A quantidade total de solvente na formulação não é crítica para a invenção. Contudo, o etanol e o IPA poderão estar presentes em quantidade de até cerca de 40%, enquanto que o

álcool benzílico é restringido ao um máximo de cerca de 2,5% quando o HFA é usado como propulsor.

O pH da formulação poderá ser ajustado se desejado, tal como para auxiliar na estabilidade do fármaco. A este respeito, com BMV (valerato de betametasona) foram descobertas vantagens de se reduzir o pH até inferior a 4 quando é usado etanol como solvente, enquanto não é necessário o ajuste do pH quando é usado o IPA.

As formulações da invenção poderão também conter plastificantes para o propósito de atrasar a libertação de fármaco. Em particular, os plastificantes que não evaporem rapidamente, tal como polímeros, incluindo PEG, são úteis para este propósito. Uma combinação de Eudragit e PVP tem mostrado ser útil para o controlo da libertação de fármaco.

Surpreendentemente, o plastificante poderá também servir para retardar a libertação de fármaco a partir do filme, enquanto ainda permite taxas de difusão superiores àquelas previstas pela lei de Fick para uma solução saturada de fármaco. Este efeito pode também conduzir a um período mais longo antes da libertação total através da membrana seja finalmente igualada por uma solução saturada de acordo com a lei de Fick.

As formulações da invenção são adequadas para administração como aerossóis ou como soluções, por exemplo. A volatilidade elevada do propulsor geralmente requererá

que a formulação seja mantida selada a pressão, tal como por uma válvula simples, operável manualmente por exemplo, até á utilização. Os dispositivos de fornecimento de dosagem particularmente úteis são recipientes de aerossol, e a formulação poderá ser pulverizada ou administrada por um tubo, por exemplo. A formulação, após administração, tenderá a formar um filme, e a quantidade de agente formador de filme e outros excipientes poderão ser ajustados para determinar se o filme resultante será solto ou apertado, e se o filme se pode mover antes de se ajustar, ou se é ajustado imediatamente. Estes e os ajustes intermédios poderão ser adotados, como adequado ou desejado.

Por exemplo, através da manipulação das propriedades da formulação, a dose ativada pode ser variada, desde uma alíquota única de solução que forma um adesivo espesso, até um jato fino nebulizado que cobre uma vasta área da superfície.

É uma vantagem adicional da presente invenção que as formulações da invenção possam ser fabricadas em segurança sem de usar componentes combustíveis, reduzindo desse modo os custos associados com equipamento especializado.

Outras vantagens incluem o incremento da concentração de intensificadores de penetração coadministrados na pele, reduzindo assim a potencial irritação/inflamação, e também no controlo da rapidez de libertação de fármaco.

Breve Descrição dos Desenhos

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

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

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

A Figura 4 mostra a difusão de BDP através da membrana sintética após a aplicação de múltiplos disparos de um aerossol MDA de BDP saturado com 10% de EtOH;

A Figura 5 mostra uma comparação direta de BDP sendo libertado através da membrana sintética a partir de um aerossol com 10% de EtOH e um creme de BDP comercial;

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

A Figura 7 mostra uma comparação da libertação de BMV a partir de um aerossol de BMV com 10% de EtOH e um creme de BMV comercial utilizando uma membrana sintética;

A Figura 8 é uma comparação de aerossol de BMV

com 10% de EtOH e uma espuma de BMV de um produto comercializado;

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

A Figura 10 é uma comparação de formulações tópicas de BDP subsaturadas, saturadas e sobressaturado;

A Figura 11 é uma comparação de aerossóis MDA tópicos de BDP saturados contendo várias razões de PVA e PVP com um sistema de PEG saturado não volátil e um sistema sem PEG com 10% de EtOH;

A Figura 12 é um diagrama de fase ternário da formulação de BMV a várias composições de excipiente;

A Figura 13 mostra a quantidade cumulativa média de BMV libertado por unidade de área;

A Figura 13a mostra a primeira parte da libertação representada na Figura 13 e os gradientes atingidos nas primeiras 0,8 horas;

A Figura 14 é um diagrama de fase ternário de ácido salicílico em várias composições de excipiente;

A Figura 15 mostra a quantidade cumulativa média de BDP libertado por unidade de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante $t =$

0,25 - 5 h a partir das três novas formulações de aerossol contendo polivinilpirrolidona, copovidona e de Eudragit e PVP comparada com uma diprosona comparadora comercial;

A Figura 16 é um diagrama de fases ternário de peróxido de benzoílo a várias composições de excipiente;

A Figura 17 mostra o efeito na área de filme pela variação da distância da formulação do papel de filtro;

A Figura 18 mostra o efeito na área de filme com o aumento no número de acionamentos da formulação; e

A Figura 19 mostra a quantidade cumulativa média de BMV que permeia através do *Stratum corneum* por unidade de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante $t = 0,25 - 7$ h a partir da nova formulação de aerossol (MDA) comparado com um gel (gel de BMV) compreendendo excipientes semelhantes exceto a inclusão do propulsor de hidrofluroalcano.

A invenção será agora adicionalmente ilustrada em relação aos seguintes Exemplos, não limitativos.

EXEMPLOS

Materiais e Métodos:

Os materiais e métodos seguintes foram utilizados nos Exemplos seguintes.

Materiais:

Materiais	Fonte
Acetonitrilo, Grau HPLC	Rathburn, Alemanha BDH Laboratory Supplies, Reino Unido
Betnovate® (creme de valerato de beta-metasona), 0,01% p/p	GSK, Reino Unido
Dipropionato de Betametasona mono-hidratado BP, Micronizado	Farmacêuticas Development Europe
Valerato de Betametasona BP, Micronizada pureza >99%	Symbiotec, Índia
Bettaespuma® (espuma de valerato beta-metasona), 0,01% p/p	Celltech, Reino Unido
Água desionizada	House Tap
Poli(etilenoglicol) 400	BDH Laboratory Supplies, Reino Unido
Etanol, 99,0-100,0% v/v	BDH Laboratory Supplies, Reino Unido
Frascos e Tampas para HPLC de 2 mL	VWR, Reino Unido
Recipientes Metálicos	AstraZeneca, Reino Unido
Válvulas para Recipientes Metálicos	Valois, França
Parafilme	American National Can, EUA
Recipientes em PET	AstraZeneca, Reino Unido
Válvulas para Recipientes PET	Valois, França
Seringas plásticas Plastipak	Becton Dickenson, Reino Unido
Poli(vinilpirrolidona) K30, PM 360 000	Flulca, Suíça

(continuação)

Materiais	Fonte
Poli(álcool vinílico) 40% hidrolisado, PM, 72 000	Polysciences Inc. EUA
Tubo para diálise de acetato de celulose regenerado (MWCO-12-14000 Daltons)	Medicell International, Reino Unido
Solkane® 134a (HFA)	Solvay, Reino Unido
Autosampler 717 Plus	Águas, Reino Unido
Detetor de fotodíodos 996	Águas, Reino Unido
Coluna para HPLC Ace 5 C ₁₈ 150mm x 4µm	Hichrom Limited, Reino Unido
Balança Analítica	Sartorius, Alemanha
Balança Analítica AT200	Mettler Toledo, Reino Unido
Unidade de Filtração	Sartorius, Alemanha
Células de Franz	Medpharm, Reino Unido
Pipetas de Gilson	Pipetman, França
Hand Operated Laboratory Plant, Type 2016	Pamasol Willi Mäder AG, Suíça
Placa de aquecimento	Fisons, Reino Unido
Agitadores magnéticos 13mm, PTFE	Cowie Technology, Reino Unido
Coluna para HPLC Novapak® C ₁₈ 150mm x 4µm	Águas, Irlanda
Placa de agitação, 15 pontos	H+P Labortechnik AG, Alemanha
Balões e copos volumétricos	Fisher, Reino Unido
Banho de água aquecido e com agitação	Grant Instruments, Reino Unido

Métodos:

Estudos de solubilidade:

Os estudos de solubilidade foram conduzidos em recipientes limpos de PET. Foram adicionadas barras de agitação ao recipiente e o recipiente foi tarado numa balança analítica. Foram adicionados dipropionato de beclometasona (BDP) ou valerato de beclometasona (BMV), poli(vinilpirrolidona) (PVP) e o plastificador (e.g. poli(etilenoglicol) (PEG), se necessário) aos frascos. Quer etanol (EtOH) a 10% ou 20% em peso foi adicionado através de uma pipeta de Gilson. As tampas foram colocadas nos recipientes e capsuladas. As soluções foram deixadas a agitar durante a noite. No dia seguinte foi adicionado o HFA e foi observada a limpidez da solução. As soluções foram deixadas a agitar ou assentar durante vários dias como necessário, para verificar a transparência ou precipitação melhorada. Os resultados foram registados num diagrama de fases ternário para encontrar o limite para as soluções saturadas. Só as soluções saturadas foram utilizadas nas experiências subsequentes. Todas as percentagens estão baseadas em cálculos peso/peso.

Estudos de libertação:

As experiências de libertação foram levados a cabo em células de Franz verticais, com um volume médio de

10,8 cm³. Foram utilizados tubos de diálise de acetato de celulose regenerados embebidos em H₂O desionizada durante até uma hora a 70 °C e seguidamente lavados com H₂O desionizada para remover quaisquer impurezas para modelar uma membrana sintética. A membrana foi seguidamente cortada com tesouras para se ajustar às células de Franz e colocada na célula de Franz com um agitador magnético na parte inferior. O topo da célula foi posicionada sobre a membrana e a célula foi totalmente montada envolvendo parafilme em torno das duas secções para garantir que não ocorrem fugas. A célula foi seguidamente invertida, cheia imediatamente com acetonitrilo (ACN):H₂O 70:30, e colocada num banho de água pré-aquecido a 37 °C com uma placa de agitação submergida. Este sistema foi deixado equilibrar durante meia hora. Para garantir que não houve contaminação das células, foi tomado um ponto de tempo zero antes de qualquer aplicação das formulações. Os pontos de tempo restantes foram aos 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 2 h, 3 h, e 4 h. As amostras de 1 mL foram retiradas do braço de amostragem da célula, colocadas diretamente num frasco de HPLC, e substituídas com 1 mL de fluido recetor que foi mantido à mesma temperatura no banho de água.

As formulações foram constituídas no interior dos recipientes de alumínio e capsuladas com uma tampa com medição de dosagem (contendo um tubo de imersão) como descrito nos Estudos de solubilidade. Foram efetuadas dez pulverizações a partir dos recipientes para o esgoto de modo a prover o injetor para uma aplicação precisa. O recipiente foi seguidamente pesado. O número de disparos

adequados foi aplicado à célula e o recipiente foi novamente pesado para verificar a quantidade de formulação que foi descarregada. Foram utilizadas cinco células de Franz para o teste de cada formulação. Todas as células de Franz foram deixadas inocular no estudo. No caso dos cremes comercializados, uma seringa de plástico de 5 mL foi desmontada e cheia com o creme. Um mL de creme foi aplicado a cada célula, e seguidamente um mL do creme foi pesado para calcular a percentagem de BDP aplicado. Para a espuma de BMV, o recipiente foi pesado antes e depois da aplicação na célula de Franz, e o injetor foi pressionado durante aproximadamente um segundo para descarregar a espuma na célula.

Recuperação de Fármaco:

As amostras tomadas a partir das células de Franz foram testadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). As condições de HPLC para BDP foram a que se seguem:

Coluna	Coluna para HPLC Novapak® C ₁₈ 150mm x 4 µm
Temperatura da Coluna	Ambiente
Fase móvel	ACN:H ₂ O 70:30
Caudal	1,0 mL/min
Volume de injeção	100 µL
Comprimento de onda UV	254 nm
Tempo de execução	6 min

As condições HPLC para BMV foram como se segue:

Coluna	Coluna para HPLC Ace 5 C ₁₈ 150 mm x 4 µm
Temperatura da Coluna	Ambiente
Fase móvel	ACN:H ₂ O 70:30
Caudal	1,0 mL/min
Volume de injeção	10 µL
Comprimento de onda UV	239 nm
Tempo de execução	6 min

Ambos os métodos foram validados relativamente à estabilidade e à precisão. Os resultados foram calculados comparando quer a área do pico da amostra (para BDP) ou a altura do pico da amostra (para BMV) com a curva de calibração $y = mx + b$ a partir das séries dos cinco padrões. Foi utilizado um fator de correção para contabilizar as amostras de um mL tomadas a partir da câmara recetora. As quantidades acumuladas de fármaco na câmara recetora foram registadas versus o tempo e o fluxo, J , foi calculado a partir do declive daquela curva.

EXEMPLO 1:

A produção das formulações da solução de BDP, 10% de EtOH, HFA:

A Figura 1 é um diagrama ternário exibindo o comportamento da fase das formulações de solução de aerossol (MDA) de dose calibrada de BDP que contém 10% de EtOH.

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

EXEMPLO 2:

A produção das formulações da solução de BDP, 20% de EtOH, HFA:

A Figura 2 é um diagrama ternário exibindo o comportamento da fase das formulações de solução de aerossol (MDA) de dose calibrada de BDP que contém 20% de EtOH.

A solubilidade máxima para este sistema é cerca de 2,2% de BDP sempre até 18% de PVP. As quantidades elevadas de PVP não foram investigadas, assim como a adição de quantidades elevadas de polímero, aumentando a viscosidade de tal modo que a formulação não poderia ser efetivamente doseada. A duplicação da percentagem de EtOH no sistema mais do que o duplicou a solubilidade de BDP implicando uma relação complexa entre os componentes da formulação.

EXEMPLO 3:

A produção das formulações da solução de BMV, 10% de EtOH, HFA:

A Figura 3 é um diagrama ternário exibindo o

comportamento da fase das formulações de solução de aerosol (MDA) de dose calibrada de BDP que contém 20% de EtOH.

Estes resultados são semelhantes ao BDP em 10% de EtOH, onde o fármaco se torna insolúvel à volta de PVP a 3%. Ambos os sistemas também parecem ter uma solubilidade máxima a 1-1,2% de fármaco.

EXEMPLO 4:

A solubilidade da solução de BDP em 10% de EtOH, PVP, HFA com água adicionada como um plastificante:

A compatibilidade da água com as soluções de BDP, EtOH, PVP, HFA foi testada e os resultados são mostrados na tabela 2. Todos os valores são em % p/p com todos os componentes, i.e. incluindo EtOH.

TABELA 2: Compatibilidade de EtOH a 10%, BDP, HFA, PVP e água com uma formulação de aerossol de dose calibrada (MDA).

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

A solubilidade dos componentes na mistura etanol/HFA foi determinada visualmente. Como detalhado na Tabela 2, até 0,9% de água foi solúvel nas composições de MDA mas a composição contendo 1,3% de água não produziu um sistema de fase única.

EXEMPLO 5:**A difusão de BDP a partir de uma solução de 10% de EtOH, PVP, HFA:**

A composição da formulação MDA de EtOH a 10%, BDP, HFA, PVP é mostrada na tabela 3:

TABELA 3: composição da formulação de 10% de EtOH, BDP, HFA, PVP

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

em que a "formulação" são as atuais percentagens dos excipientes no recipiente, e a "descrição" é utilizada para encontrar o nível de saturação ilustrada na Figura 1. Esta fórmula foi utilizada para a geração dos resultados experimentais exibidos na Figura 4.

A Figura 4 mostra a difusão de BDP através de uma membrana sintética após a aplicação de múltiplos disparos de um aerossol MDA de BDP saturado com EtOH a 10% (média $\pm$ desvio padrão, $n = 5$).

A massa cumulativa total de fármaco por cm^2 libertada a partir das formulações de aerossol após 4 h é aproximadamente proporcional ao número de disparos: 5, 10, 20, e 30 disparos resultou em massas cumulativas médias de 55,7, 95,7, 195,6, e 364,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ respetivamente. A cada um dos pontos de tempo após 60 min todas as concentrações de fármaco exibidas na Figura 4 são significativamente diferentes umas das outras. Estes resultados demonstram que a quantidade total de BDP libertado a partir da formulação é dependente do número de disparos *i.e.* da quantidade de formulação aplicada a membrana. Contudo, o fluxo de 20 e 30 aerossóis foi muito semelhante durante os primeiros pontos de tempo no perfil de libertação que indica que para estes a taxa de libertação não está dependente da quantidade de formulação aplicada. A aplicação de uma maior quantidade de aerossóis simplesmente prolonga o tempo em que ocorre difusão em estado estacionário tornando mais fácil a medição da taxa de difusão em equilíbrio.

EXEMPLO 6:

Comparação da difusão de BDP a partir de uma solução de EtOH a 10% e HFA para um creme BDP comercial equivalente:

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

TABELA 4: Composição da formulação de EtOH a 10%, BDP, HFA e PVP:

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

Quando a "formulação" é a percentagem real dos excipientes no recipiente, e a "descrição" é utilizada para encontrar o nível de saturação ilustrado na Figura 1.

A Figura 5 é uma comparação da libertação de BDP a partir de um aerossol com EtOH a 10%, BDP e MDA e um creme comercializado contendo uma membrana sintética (média $\pm$ desvio padrão, $n = 5$).

Foram requeridos cinco disparos de aerossol para atingir uma concentração semelhante na célula de Franz para um mL do creme BDP. A quantidade média de BDP na célula dadora foi 210 μg para o aerossol e 222 μg para o creme. A cada um dos pontos de tempo tomados, a quantidade de fármaco libertada através da membrana pelo aerossol foi significativamente maior comparado com o creme ($p < 0,05$,

ANOVA). Em adição, o fluxo de creme BDP foi $1,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ e o fluxo do aerossol BDP foi $33,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Como o aerossol libertou o BDP através da membrana a uma taxa que foi mais de 20 vezes mais rápida que o creme, isto implica que o aerossol deveria ser muito mais eficiente na administração de BDP à pele quando comparado com a preparação comercial.

EXEMPLO 7:

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

As tabelas 5 e 6 detalham as formulações que foram usadas para comparar o efeito de EtOH na libertação de BDP em que a "formulação" são as percentagens atuais de excipientes no recipiente, e a "descrição" é utilizada para encontrar o nível de saturação ilustrado nas Figuras 1 e 2 respetivamente:

TABELA 5: composição da formulação de EtOH a 10%, BDP, HFA e PVP:

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

TABELA 6: composição da formulação de EtOH a 20%, BDP, HFA e PVP:

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

A Figura 6 é uma comparação da libertação de BDP através da membrana sintética a partir de dois MDAs com quantidade variadas de etanol (média $\pm$ desvio padrão, $n = 5$). A quantidade média de formulação com EtOH a 20% aplicada às células de Célula de Franz foi de 4735,2 μg . A quantidade média da formulação com EtOH a 10% aplicada foi de 4045,0 μg . Contudo, como exibido na Figura 6 não houve diferença significativa ($p > 0,05$, ANOVA) na concentração de BDP libertado a partir da formulação contendo 10% de EtOH comparado com a formulação contendo 20% de EtOH. Isto indica que a solubilidade saturada de fármaco no veículo não tem efeito óbvio no fluxo a partir deste tipo de formulação.

EXEMPLO 8:

Libertação de BMV a partir da solução de HFA, EtOH e PVP em comparação com dois produtos comerciais:

O aerossol de BMV com 10% de EtOH (tabela 7) foi

comparada com dois produtos comercializados contendo BMV: um creme e uma espuma. Foi necessário um número diferente de disparos do mesmo aerossol para comparar estas duas diferentes formulações comercializadas. A formulação utilizada para ambas comparações é exibida na Tabela 7 em que a "formulação" são as percentagens atuais de excipientes no recipiente, e a "descrição" é utilizada para encontrar o nível de saturação ilustrado na Figura 3.

TABELA 7: composição da formulação de EtOH a 10%, BMV, HFA e PVP:

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

Foram requeridos vinte disparos do aerossol para a comparação com o creme de BMV comercializado; foram necessários cinco disparos para comparar com a espuma de BMV comercializada.

A Figura 7 mostra uma comparação da libertação de BMV a partir do aerossol BMV com 10% de EtOH e o creme de BMV comercializado utilizando uma membrana sintética (média $\pm$ desvio padrão, n=5).

A quantidade média de BMV no aerossol aplicada na

célula de Célula de Franz foi de 965 μg e a quantidade média de BMV no creme foi de 938 μg . A todos os pontos de tempo mostrados na Figura 7 o aerossol de HFA libertou uma concentração significativamente maior ($p < 0,05$, ANOVA) de BMV através da membrana sintética comparado com o creme comercial. O fluxo de aerossol de BMV foi de 158,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ enquanto que o fluxo de creme de BMV comercializado foi de 8,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Assim, a formulação de HFA foi de novo mais de 15 vezes mais eficiente na libertação de BMV através da membrana sintética comparada com o creme comercial.

A Figura 8 é uma comparação de aerossol de BMV com 10% de EtOH e o produto comercializado de espuma de BMV (média $\pm$ desvio padrão, $n = 5$).

Cinco disparos de aerossol de BMV resultou em 250 μg aplicados à célula de Franz. O "segundo 1" da depressão da válvula de libertação da dose de espuma produziu em média 240 μg de BMV. Em todos os pontos de tempo mostrados na Figura 9 o aerossol de HFA libertou uma concentração significativamente mais elevada ($p < 0,05$) de BMV através da membrana sintética comparado com o creme comercial.

O fluxo de aerossol BMV foi de 44,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ e o fluxo de espuma BMV foi de 14,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Assim, o aerossol BMV foi libertando BMV através da membrana ao dobro da velocidade da espuma mas com um teor de 20% de EtOH.

EXEMPLO 9:**Os efeitos da adição de um plastificante PVA para a solução de BDP, HFA, EtOH, e PVP:**

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

TABELA 8: composição da formulação saturada de fármaco:

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

TABELA 9: Composição da formulação com EtOH a 10%, BDP, HFA, PVP e PVA hidrolisado a 40%:

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

A Figura 9 é uma comparação de aerossol de PVA, PVP MDA e EtOH a 10% e uma solução de PEG saturada de fármaco (média do desvio padrão, n = 5).

Em ambos os casos foi aplicada à membrana uma

dose 'infinita' mantida numa célula de difusão e a taxa de difusão da solução saturada de PEG foi de 89,11 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (tomada a partir dos primeiros cinco pontos) comparada com 503,10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (tomada a partir dos primeiros 4 pontos).

EXEMPLO 10:

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

As composições das formulações utilizadas nesta experiência estão detalhadas nas Tabelas 10 e 11 em que a "formulação" são as percentagens atuais de excipientes no recipiente, e a "descrição" é utilizada para encontrar o nível de saturação ilustrado nas Figuras 2 e 3.

TABELA 10: composições da formulação de aerossol sobressaturado e subsaturado de fármaco novas:

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

TABELA 11: composição da formulação da solução saturada de fármaco:

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

A Figura 10 é uma comparação das formulações tópicas de BDP subsaturadas, saturadas e sobressaturadas (média do desvio padrão, $n = 5$).

Após 15 min cada uma das três formulações permitiu a difusão de aproximadamente a mesma quantidade de fármaco através da membrana. Contudo, após 60 min o sistema volátil saturado tinha permitido mais do dobro da quantidade de BDP através da membrana comparado com as outras duas formulações.

O fluxo de BDP a partir do sistema subsaturado foi calculado para ser $63,62 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, o sistema saturado não volátil $89,10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ e o sistema saturado volátil $206,08 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Assim, a taxa de difusão de fármaco a partir da formulação volátil saturada foi muito superior a ambas formulações tópicas saturada e subsaturada. Isto indica a importância da formulação de MDA como um sistema saturado antes da administração da dose.

EXEMPLO 11

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

As composições das formulações usadas nesta experiência são detalhadas nas Tabelas 12 e 13 onde (se adequado) a "formulação" são as atuais percentagens dos excipientes no recipiente, e a "descrição" é utilizada para encontrar o nível de saturação ilustrado na Figura 1.

TABELA 12: composições da formulação volátil saturada de fármaco:

Excipiente	Formulação não plástica com EtOH a 10% (%)	Descrição não plástica EtOH a 10% (%)	Formulação de PEG a 5% (%)
PVP	2,5	2,7	2,6
BDP	0,1	0,1	0,1
PEG 400	-	-	4,5
EtOH	9,7	-	9,1
HFA	87,7	97,2	83,7

TABELA 13: composições da formulação não volátil saturada de fármaco e volátil saturada de fármaco:

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

A Figura 11 é uma comparação de aerossóis MDA tópicos saturados com BDP contendo várias razões de PVA e PVP com um sistema de PEG saturado não volátil e um sistema com EtOH a 10% sem PEG (média $\pm$ desvio padrão, n=5).

Após 15 min, cada uma das três formulações permitiu a difusão de aproximadamente a mesma quantidade de fármaco através da membrana. Contudo, após 60 min o sistema volátil saturado sem um plastificante tinha permitido mais do dobro da quantidade de BDP através da membrana comparado com o sistema de PEG saturado em fármaco. A adição de uma quantidade crescente de PEG aos sistemas voláteis de etanol, PVP, BDP e HFA reduziu a taxa à qual o BDP se difundiu através da membrana mas, também aumentou o tempo para 'depleção da dose' no sistema *i.e.* o fluxo de fármaco permaneceu constante (sem a estabilização do gráfico) durante um longo período de tempo.

O fluxo de BDP a partir de sistemas saturados não voláteis foi 89,10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, a partir da formulação com PEG a 10% foi 82,57 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, formulação com PEG a 5% foi 155,17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ e o sistema saturado volátil 230,44 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Assim, a taxa de difusão do fármaco a partir de formulações voláteis saturadas poderia ser manipulada utilizando um plastificante. O tempo para 'depleção da dose' foi > 4 h para o sistema saturado não volátil, 4 h para o sistema de PEG a 10%, 3 h para o sistema de PEG a 5% PEG e só 2 h para o MDA sem um plastificante (Figura 11).

EXEMPLOS 12-20**MATERIAIS E MÉTODOS**

Nos Exemplos 12-20 foram utilizados os seguintes.

Materiais:

Materiais	Fonte
Acetonitrilo, Grau HPLC	Rathburn, Alemanha BDH Laboratory Supplies, Reino Unido
Materiais	Fonte
Água Desionizada	House Tap
Dipropionato de Betametasona monohidratada BP, Micronizado	Farmacêuticas Development Europe
Valerato de betametasona BP, Micronizado pureza >99%	Sybiotec, Índia
Polivinilpirrolidona K90 (Plasdone® K90), grau USP	ISP, Suíça
Copolímero de metacrilato de amónio (Eudragit RSP0), grau Ph. Eur e NF -	Degussa, Alemanha
Co-povidona K-25-30 (Plasdone® S-630), grau USP e Ph. Eur	ISP, Suíça
Álcool Isopropílico	Fisher, Reino Unido
Etanol, 99,0-100,0% v/v	BDH Laboratory Supplies, Reino Unido
Frascos de 2 mL e tampas para HPLC	VWR, Reino Unido
Recipientes Metálicos	AstraZeneca, Reino Unido
Válvulas para Recipientes Metálicos	Valois, França
Parafilme	American National Can, EUA

(continuação)

Materiais	Fonte
Recipientes Schott	AstraZeneca, Reino Unido
Válvulas de medição	Valois, França
Seringas plásticas Plastipak	Becton Dickinson, Reino Unido
Ácido clorídrico	Sigma, Reino Unido
Tubagem para diálise de acetato de celulose regenerado (MWCO-12-14000 Daltons)	Medicell International, Reino Unido
Hidrofluoroalcano (HFA) Solkane® 134a	Solvay, Reino Unido
Brij 98	Sigma, Reino Unido

Métodos

Definição de um sistema sobressaturado

De modo a manter a razão de polímero e fármaco constante e assim isolar os efeitos da saturação de fármaco, a proporção de co-povidona (e agente anti-nucleação) e BMV foi fixada a uma razão de 2:1 ao passo que a percentagem de HFA variou. Uma série de três formulações (Tabela 14) que seguem a linha de interligação exibida na Figura 12 foram fabricadas, avaliadas para precipitação e preparadas para o estudo de libertação quando se descobriu serem monofásicas.

A Figura 12 acompanhante é um diagrama de fase ternário da formulação de BMV a várias composições de excipiente. O limite da fase é mostrado entre os pontos

'solúvel' e 'precipitado'. Uma linha de interligação (mais acentuada, e começando na parte inferior esquerda) ilustra onde as formulações deveriam ter uma concentração consistente de co-povidona: BMV mas, estados de saturação diferentes.

Tabela 14. Composição das formulações de BMV usadas no estudo de libertação. Real representa os pesos dos componentes pesados na formulação enquanto teórico representa a razão teórica destinada para e para representação gráfica num diagrama de fase ternário.

Formulação	% real nas formulações				% teórica (fase ternária)		
	Copovidon a S-630	BMV	Etanol	HFA	Copovidon a S-630	BMV	HFA
BMV 1,00%	2,000	1,000	10,000	87,000	2,222	1,111	96,667
BMV 0,50%	1,000	0,500	10,000	88,500	1,111	0,556	98,333
BMV 0,13%	0,025	0,013	10,000	89,963	0,028	0,014	99,958

Uma solução saturada de BMV em etanol foi também preparada pela adição em excesso de BMV em etanol a 100%. Qualquer excesso de fármaco foi filtrado através de um filtro de seringa de 0,2 μm e o filtrado resultante usado como uma solução de BMV saturado em etanol.

As experiências de libertação foram levadas a cabo em células de Franz verticais, com um volume do compartimento recetor médio de aproximadamente 11 mL. Foi

usado uma tubagem de diálise em acetato de celulose regenerada embebida em H₂O desionizada até 1 h a 70 °C e seguidamente lavada com H₂O desionizada para remover quaisquer impurezas para modelar a membrana sintética. A membrana foi seguidamente cortada com tesouras para ajustar às células de Franz e colocada entre o compartimento doador e recetor da célula com uma barra de agitação magnética de PTFE na secção do recetor. A célula foi unida utilizando parafilme à volta das duas secções para garantir que não ocorrem fugas. A célula foi seguidamente invertida, cheia imediatamente com etanol a 20%, Brij 98 a 2% em solução salina tamponada com fosfato (PBS), e colocada num banho de água pré-aquecida à 32 °C numa placa de agitação submergida. Este sistema foi deixado equilibrar durante aproximadamente 30 min. Para garantir que não existiu contaminação das células, um ponto de tempo $t = 0$ foi tomado antes de qualquer aplicação das formulações. As amostras de 0,5 mL foram removidas a partir do braço de amostragem da célula, testado diretamente através de HPLC, e substituído com 0,5 mL do fluido recetor mantido previamente à mesma temperatura.

As formulações de aerossol de dose calibrada foram preparadas em recipientes de vidro revestido com PET e capsuladas com uma válvula de dose calibrada (contendo um tubo de imersão). Dez acionamentos a partir de cada recipiente foram efetuados para o esgoto de modo a preparar o injetor para uma aplicação precisa. O recipiente foi

seguidamente pesado. Cinquenta acionamentos foram aplicados ao compartimento doador de cada célula e o recipiente foi novamente pesado para determinar a quantidade de formulação acionada. A solução de etanol saturada foi constituída e 1 mL colocado no compartimento doador das células de Franz. Todas as células de Franz foram deixadas sem absorção no estudo.

Estudo de Estabilidade do Fármaco

O etanol foi acidificado pela adição gota a gota de ácido clorídrico, (HCl, 1 M) até ser atingido um pH de aproximadamente 3,5. As formulações foram preparadas pela pesagem sequencial de BMV, seguido pelos excipientes e etanol em cada recipiente. Os recipientes foram agitados durante 16 h antes da adição de HFA (Tabela 15). As formulações foram guardadas à 25 °C e amostras removidas às semanas de $t = 0$ e $t = 4$ usando um dispositivo interno. A concentração de fármaco em cada uma das preparações foi avaliada por extração em etanol antes do teste por HPLC. A concentração de fármaco foi comparada com a concentração teórica fornecida por uma formulação homogênea para calcular a % relativa de fármaco nas formulações.

Tabela 15 - Composições das formulações para avaliar a estabilidade das formulações de aerossol de dose calibrada. Valerato de betametasona, BMV, - álcool isopropílico, HFA.

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

Construção do diagrama de fases de BMV

As formulações foram preparadas pela pesagem sequencial do fármaco seguido pelos restantes excipientes num recipiente de 10 mL de vidro revestido com PET. Foi adicionada uma barra de agitação magnética e as formulações foram capsuladas com uma válvula de 100 µL. As formulações foram deixadas a agitar durante aproximadamente 16 h à temperatura ambiente antes da adição de HFA, e seguidamente agitadas durante 8 h adicionais antes da avaliação visual da solubilidade.

O efeito do polímero na taxa de libertação do dipropionato de betametasona

As formulações foram preparadas pela pesagem sequencial do dipropionato de betametasona (BMDP), excipiente(s) e etanol num recipiente de vidro revestido de PET de 10 mL. Foi adicionado um seguidor magnético revestido de PTFE a cada recipiente e selado com uma válvula de cravagem

na parte superior. O BMDP e o excipiente foram deixados hidratar no etanol enquanto são agitados vigorosamente num agitador de bancada à temperatura ambiente durante aproximadamente 12 h. A seguir a isto, a quantidade requerida de HFA foi adicionada e as formulações deixadas agitar durante 1 h adicional (Tabela 16).

Tabela 16. Composição das formulações preparadas de modo a avaliar o efeito do tipo de polímero na taxa de libertação de dipropionato de betametasona a partir de uma formulação sobressaturada.

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

O produto comercial selecionado como um comparador (controlo) para os estudos de libertação foi creme de Diprosone®, (0,064% p/p, equivalente a 0,05% p/p de betametasona).

O fluido recetor foi preparado por dissolução de uma quantidade conhecida de Brij 98 em PBS seguido pela adição de etanol. A composição final do fluido recetor foi 2% de Brij 98, 78% de PBS e 20% de etanol. A membrana

sintética (membrana de acetato de celulose regenerado com um peso molecular no valor de corte de 12-14 000 Da) foi montada entre os compartimentos do doador e do recetor de uma célula de Franz. Foram usadas células de Franz calibradas individualmente em que cada célula tem uma área superficial média e volume de aproximadamente de 2 cm² e 11 mL, respetivamente. Antes de usar, a membrana foi aquecida até 60 °C em água desionizada durante 1 h e lavada com água desionizada antes da montagem da Célula de Franz. As células de Franz foram cheias com fluido recetor e agitadas continuamente usando um seguidor magnético revestido de PTFE controlado por uma placa de agitação magnética submergível e mantido a 32 °C. A quantidade de formulação requerida (aerossol de dose calibrada ou controlo) foi aplicada ao compartimento doador como descrito. Após a aplicação das formulações, o fluido recetor (500 µL) foi removido do braço de amostragem a cada ponto de tempo de amostragem e analisado por HPLC. Após cada amostra ser removida, um volume igual de fluido recetor pré-aquecido (32 °C) foi recolocado. Os pontos de tempo determinados foram 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 3, 4 e 5 h. Foram realizadas quatro das cinco repetições de cada uma das formulações.

Para cada câmara de doador da Célula de Franz, um total de 50 acionamentos de cada uma das formulações de aerossol de dose calibrada foram adicionados. O peso do creme de Diprosone® adicionado foi tal que a quantidade de

BMDP adicionado foi idêntica à quantidade de BMDP dos 50 acionamentos das formulações de aerossol.

Caracterização do filme

As formulações foram preparadas pela adição da quantidade requerida de etanol (20% p/p), ativo (BDP 1,76%) e agentes anti-nucleação/plastificação (PVP K90 1,76% p/p) num recipiente de vidro revestido de PET. Foi inserido um agitador magnético no recipiente e o recipiente/válvula capsulado. O conteúdo de recipiente foi deixado a agitar durante a noite à temperatura ambiente para garantir a hidratação completa dos agentes anti-nucleação/plastificação. A seguir a isto, foi adicionado HFA 134a (76,48% p/p) no recipiente capsulado e deixado misturar durante 8 h.

Um pedaço de papel de filtro foi preso na posição vertical. Uma régua foi colocada perpendicularmente ao lado plano do papel de filtro e o papel de filtro assim considerado de 0 mm. A formulação foi colocada a uma distância definida a partir do papel de filtro com o acionador de frente para o papel. Uma mão foi usada para manter o recipiente de formulação constante na bancada, enquanto que a outra mão acionou a dose. Após pulverização de um número predeterminado de acionamentos, o papel de filtro foi rapidamente removido, colocado na bancada, e o ponto húmido da película foi delineado com uma caneta de

tinta antes de qualquer evaporação ocorrer. Este foi seguidamente marcado e deixado secar. A imagem foi fotocopiada para medição dos diâmetros e as imagens originais no papel de filtro foram gravadas separadamente. Foi utilizado um acionador fresco para cada teste e pesado antes e após a atuação. A discrepância nos pesos foi usada para dar conta da formulação que tinha aderido ao acionador após ser ativada no recipiente.

Foram usados três índices para avaliar a forma do filme. O diâmetro mais curto ($D_{\min}$) e o diâmetro mais longo ($D_{\max}$) foram medidos manualmente em incrementos de mm. Foi usada uma média destas medições ($D_{\text{média}}$) para calcular a área assumindo um círculo perfeito (Equação 1).

Permeação da Pele Humana

As formulações foram preparadas pela adição da quantidade requerida de etanol, agentes ativos e anti-nucleação/plastificação em recipientes de vidro revestido de PET claro (Tabela 17). Um agitador magnético foi inserido no recipiente e o recipiente/válvulas capsulado. Os conteúdos do recipiente foram deixados agitar durante a noite à temperatura ambiente para garantir a hidratação completa dos agentes anti-nucleação/plastificação. A seguir a isto, quando aplicável, foi adicionado HFA 134a ao recipiente capsulado e os conteúdos deixados a misturar durante 8 h.

Tabela 17. Composição das formulações preparadas para aplicação nos estudos de permeação da pele

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

O *Stratum corneum* foi isolado a partir de amostras de pele humana congelada usando um protocolo padrão. A pele preparada foi montada num suporte de filtro e colocada na secção do recetor de uma célula de Franz vertical. O compartimento doador foi seguidamente fixado no topo do compartimento recetor e seguro usando Parafilme. Foram adicionados um agitador magnético e o fluido recetor regulado termostaticamente (tampão acetato 90:10 pH = 4,5: EtOH) a cada Célula de Franz. Estas células foram colocadas num banho à 37 °C e deixadas equilibrar e após algumas horas uma amostra do branco foi tomada de cada célula. A integridade de cada célula foi determinada através da inversão e uma quantidade adequada da formulação. Em pontos de tempo adequados, uma amostra de 200 µL foi removida com uma seringa (1 mL). As amostras foram mantidas à temperatura ambiente até análise por HPLC. O BMV mostrou ser estável no sistema até 72 h a ambos 4 °C e 37 °C.

EXEMPLO 12 – Definição de um sistema sobressaturado

A libertação de BMV durante um período de 24 h

através da membrana de celulose regenerada porosa demonstrou que a concentração de fármaco nas formulações tinha um efeito considerável em ambas as quantidades totais de BMV libertado e a taxa à qual este foi libertado (Figura 13). A Figura 13 mostra a quantidade cumulativa média de BMV libertado por unidade de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante $t = 0,25 - 24$ h a partir de todas as formulações investigadas, média $\pm$ EP ($n = 3-5$). A quantidade cumulativa média de BMV libertada após 24 h a partir da formulação de BMV a 0,013%, 0,500% e BMV a 1,00% foi descoberta ser $35,11 \pm 8,94 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $165,67 \pm 57,06 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ e $208,99 \pm 127,47 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, respetivamente. A taxa libertada em estado estacionário correspondente foi descoberta aumentar de $18,49 \pm 2,68$, para $42,20 \pm 14,52$, para $60,10 \pm 6,15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para as formulações de BMV a 0,013%, 0,500% e 1,00% respetivamente (Tabela 18).

De acordo com a lei de difusão de Fick, a taxa à qual um composto passa de um veículo para outro através de uma única membrana não está diretamente relacionada com a sua concentração mas, com a atividade termodinâmica do composto no veículo a partir do qual é difundida. A atividade termodinâmica de um composto numa solução é proporcional ao seu grau de saturação. A atividade termodinâmica máxima de um composto num dado solvente é 1 e isto é conseguido pela saturação do solvente com o composto *i.e.*, dissolvendo uma quantidade máxima no solvente. Neste exemplo a taxa à qual o BMV se difunde através da membrana quando saturado em etanol foi de $23,87 \pm 10,81 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ e

isto representa a taxa de difusão de BMV quando saturado *i.e.* a uma atividade termodinâmica de 1. Surpreendentemente quando o BMV foi aplicado à membrana utilizando uma formulação de aerossol nova a uma concentração saturada (BMV a 1,00%) a taxa libertada (os gradientes iniciais mostrados na Figura 13a) foi 2,5 vezes maiores que a solução de etanol saturada. Quando aplicado usando BMV a 0,500% e BMV a 0,013% a taxa de libertação inicial não foi significativamente diferente ($p < 0,05$, ANOVA) comparado com o sistema de etanol. Estes resultados ilustram que o BMV está presente como um sistema 2,5 x sobressaturado na membrana após aplicação a partir de uma formulação saturada inicialmente. Quando o BMV foi formulado a 10-50% da sua concentração saturada totalmente, é gerada uma solução saturada que por aplicação à membrana libertou o fármaco a uma taxa equivalente à solução de etanol saturada.

O aumento drástico no fluxo das formulações novas parece ser um resultado da interação entre o solvente HFA evaporado instantaneamente e o co-solvente que gera uma formulação altamente sobressaturada na superfície da membrana. Este efeito ocorre quando o fármaco é incluído em >50% da sua concentração saturada total na mistura HFA/etanol. A capacidade desta nova abordagem de formulação para ser armazenada como sistemas saturados antes da aplicação e gerar um estado altamente saturado aquando da aplicação é altamente vantajoso para a administração tópica de fármaco.

Tabela 18. Sumário do fluxo em estado estacionário de formulações contendo concentrações equivalentes de etanol e co-povidona, mas variando as concentrações de HFA e 0,013%, 0,500%, 1,00% de BMV. O controlo foi uma solução de BMV saturada em etanol.

Formulação	Fluxo em estado estacionário, média $\pm$ EP (n = 3-5)
	t = 0 a 0,75 h
0,013% de BMV (n = 5)	18,49 $\pm$ 2,68
0,500% de BMV (n = 4)	42,20 $\pm$ 14,52
1.00% de BMV (n = 3)	60,10 $\pm$ 6,15
BMV em Etanol saturado (n = 4)	23,87 $\pm$ 10,81

EXEMPLO 13 - Estabilidade do fármaco num aerossol de dose calibrada sobressaturado

Durante a armazenagem numa mistura de etanol/HFA durante quatro semanas uma proporção significativa de BMV incluída originalmente parecia estar perdida, presumivelmente devido a degradação química (Tabela 19). Contudo, quando foi utilizado etanol acidificado como co-solvente na formulação não houve diferença significativa ($p < 0,05$, ANOVA) no BMV recuperado das formulações após 4 semanas comparado com aquele no início do estudo. A inclusão de fármaco na mistura de HFA/álcool isopropílico conduziu a uma pequena, mas significativa ($p > 0,05$, ANOVA) redução na concentração relativa de BMV.

Tabela 19. Sumário das concentrações relativas de BMV na nova formulação de aerossol após 4 semanas de armazenagem à temperatura ambiente usando etanol (BMV Cont), álcool isopropílico (BMVIPA) e etanol acidificado (BMVet3,5) n = 3 média $\pm$ DP.

Formulação	Concentração relativa de fármaco 0 semanas (%)	Concentração relativa de fármaco 4 semanas (%)
BMV Cont	77,66 $\pm$ 3,62	63,39 $\pm$ 6,09
BMVIPA	95,59 $\pm$ 1,41	92,57 $\pm$ 1,14
BMVet3,5	98,45 $\pm$ 1,67	93,64 $\pm$ 5,54

EXEMPLO 14 - A produção de um aerossol de dose calibrada de ácido salicílico saturado.

A Figura 14 é um diagrama de fase ternário de ácido salicílico a 2% a várias composições de excipiente. O ácido salicílico foi solubilizado numa mistura de etanol, hidrofluroalcano com co-povidona S-630. O diagrama ternário indica que um sistema saturado foi capaz de ser formado com 2% de ácido salicílico e 83% de HFA pela variação simples do nível de etanol na formulação (Figura 14).

EXEMPLO 15- O efeito do polímero na taxa de libertação de dipropionato de beclometasona

A Figura 1 mostra a quantidade cumulativa média de BMDP libertado por unidade de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante t =

0,25 - 5 h a partir de três novas formulações de aerossol contendo polivinilpirrolidona (Aerossol X, PVP K90), co-povidona (Aerossol Y) e de Eudragit e PVP (Aerossol Z) comparado com diprosone comparadora comercial, média $\pm$ EP (n = 3-5). Independentemente, foi usada quer polivinilpirrolidona (Aerossol X, PVP K90) ou co-povidona (Aerossol Y) nas formulações saturadas de aerossol, que geram uma taxa de libertação muito semelhante de BMDP durante um período de 5 h (Figura 15). Contudo, a quantidade cumulativa de BMDP libertado após 5 h para o Aerossol Z (Eudragit e PVP) foi significativamente inferior ($p < 0,05$, ANOVA) a $0,949 \pm 0,176 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Todas as formulações novas de aerossol testadas exibiram uma libertação significativamente maior ($p < 0,05$, ANOVA) de BDP comparado com o creme comercial (Diprosone) em que a quantidade cumulativa de BDP libertada após 5 h se descobriu ser $0,062 \pm 0,011 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

EXEMPLO 16 - A produção de um aerossol de dose calibrada de peróxido de benzoílo saturado.

A Figura 16 é um diagrama de fase ternário de peróxido de benzoílo a várias composições de excipiente. O Peróxido de benzoílo (BPO) foi solubilizado numa mistura de etanol, hidrofluoroalcano com PVP K90. O diagrama ternário indica que um sistema saturado poderia ser formado com 1% de BPO e 98% de HFA usando 10% de etanol na formulação (Figura 16).

EXEMPLO 17 - Efeito da distância de pulverização na formação de filme

De modo a avaliar que efeito a distância entre a formulação e o local de deposição pretendido de filme tinha nas suas características, foi acionado um disparo único da formulação de aerossol, a diferentes conjuntos de distâncias da sua superfície alvo (Figura 17).

A Figura 17 mostra o efeito na área de filme variando a distância da formulação do filtro de papel. Dados derivados de um acionamento único formulação de BDP com 20% de EtOH e PVP K90 1:1, média $\pm$ DP (n=4)

Foi observada uma diminuição geral na área de filme como a distância entre a formulação e o papel de filtro aumentado. A redução na variabilidade do filme como a distância de pulverização aumentada sugere que a distancia ótima foi aproximadamente > 6 cm.

EXEMPLO 18 - Efeito do número de pulverizações na formação de filme

A área de filme gerada pela nova formulação de aerossol aumentou quando o número de acionamentos aumentou (Figura 18). A variabilidade da dosagem também diminui quando o número de acionamentos foi aumentado.

A Figura 18 mostrou o efeito na área de filme com o aumento no número de acionamentos da formulação. A distância da formulação do filtro de papel foi mantida constante a 4 cm e foi usada uma formulação de BDP com 20% de EtOH e PVP K90 1:1, média $\pm$ DP (n=4)

A redução na variabilidade de filme à medida que o número de acionamentos aumentou sugere que o número ótimo de acionamentos foi 2 ou superior.

EXEMPLO 19 - Permeação de fármaco através da pele humana

A quantidade de BDP que é permeado através do *Stratum corneum* humano foi significativamente elevada ($p < 0,05$, ANOVA) utilizando a nova formulação de aerossol após 5 h comparado com o gel (Figura 19). Embora a formulação de gel tivesse continuado a libertar após 5 h a nova formulação não e a concentração de fármaco no fluido recetor permaneceu constante.

A Figura 19 mostra a quantidade cumulativa média de BMV que permeia através do *Stratum corneum* por unidade de área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) durante $t = 0,25-7$ h a partir de uma nova formulação de aerossol (MDA) comparado com um gel (gel de BMV) compreendendo excipientes semelhantes exceto para a inclusão do propulsor de hidrofluroalcano, média $\pm$ EP (n = 6-8).

A diferença entre a difusão de BMV do gel e as formulações de aerossol ilustraram que a inclusão de HFA na nova formulação de aerossol é fundamental para permitir a permeação melhorada do agente ativo na pele.

EXEMPLO 20 - Exemplos de Formulações

Tabela 21. Formulações de placebo

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

Tabela 21. Composição de Formulações de BMV MedSpray propostas para os Estudos de Estabilidade

Formulação	Composição (Teórica)%						
	BMV	Copovidona – S630	PVP K90	Eudragit RSPO	Etanol	IPA	HFA
F7 v26	0,0294	–	1,7995	–	8,7974	–	89,3737
F22 v41	0,0294	1,1247	–	–	4,9485	–	93,8974
F36 v26	0,0294	–	1,5183	1,5183	8,7974	–	88,1366
F22 IPA v34	0,0294	1,3496	–	–	–	6,5981	92,0229

Tabela 22. Composição das Formulações de aerossol para os Estudos de Estabilidade

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

Tabela 23. Formulações de aerossol de BDP para os estudos de liberação

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

Referências

Hadgraft, J., 2004. Skin deep. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58, 291-299.

Moser, K., Kriwet, K., Froehlich, C., Kalia, Y.N., Guy, R.H., 2001 a. Supersaturation: Enhancement of skin penetration and permeation of a lipophilic drug. Pharm. Res., 18, 1006-1011.

Moser, K., Kriwet, K., Froehlich, C., Naik, A., Kalia, Y.N., Guy, R.H., 2001b. Permeation enhancement of a highly lipophilic drug using supersaturated systems. J. Pharm. Sci., 90, 607-616.

Moser, K., Kriwet, K., Kalia, Y.N., Guy, R.H., 2001c. Stabilization of supersaturated solutions of a lipophilic drug for dermal delivery. Int. J. Pharm., 224, 169-176.

Ranade, V.V., 1995. Drug Delivery Systems. CRC Press, New York, pp. 177-208.

Thomas, B.J., Finnin, B.C., 2004. The transdermal revolution. Drug Discovery Today, 9, 697-703.

Ting, W.W., Vest, C.D., Sontheimer, R.D., 2004. Review of traditional and novel modalities that enhance the permeability of local therapeutics across the *Stratum corneum*. Int. J. Dermatol., 43, 538-547.

Vervaet, C., Byron, P.R., 1999. Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations. Int. J. Pharm., 186, 13-30.

Yong-Hong Liao. Studies on the Stabilisation and Formulation of Proteins for Airway Delivery. 2002.

Lisboa, 5 de Setembro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Uma formulação farmacêutica capaz de formar um filme de administração tópica, compreendendo a referida formulação uma preparação de um medicamento, um solvente para o mesmo, um agente formador de filme, e um propulsor, em que a formulação é monofásica e o medicamento está presente com pelo menos 80% de saturação, sob condições de utilização.

2. Uma formulação de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento está presente com pelo menos 90% de saturação.

3. Uma formulação de acordo com a reivindicação 2, em que o medicamento está presente com pelo menos 95% de saturação.

4. Uma formulação de acordo com a reivindicação 3, em que o medicamento está presente a, ou perto de, 100% de saturação.

5. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, compreendendo um agente anti-nucleação.

6. Uma formulação de acordo com a reivindicação 5, em que o agente anti-nucleação é selecionado a partir do

grupo consistindo de: PVA, metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, ésteres de glicol, ácido poliacrílico, e seus derivados.

7. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o medicamento é selecionado a partir do grupo consistindo de: antipruriginosos locais; anestésicos locais; anti-histamínicos; corticosteroides; preparações tópicas para a psoríase; preparações tópicas para o acne; antibacterianos tópicos para o acne; fármacos dermatológicos; retinóides tópicos e preparações relacionadas para o acne; outras preparações tópicas para o acne; antibacterianos tópicos; antifúngicos tópicos; preparações antivirais; preparações para pequenos cortes e abrasões; preparações circulatórias tópicas; antitranspirantes heparinóides; anti-inflamatórios não esteroides; tratamentos para a ceratose actínica; capsaicina; e suas combinações.

8. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, para aplicação a uma superfície do corpo selecionada a partir de: pele, unhas, feridas, mucosa oral, vagina, reto, ânus, nariz, e dente.

9. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o agente formador de filme é selecionado a partir do grupo consistindo de polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, polímeros acrílicos, copolímeros acrílicos, polímeros de metacrilato, copolí-

meros de metacrilato, poli(acetato de vinilo), polímeros à base de celulose e copolímeros à base de celulose.

10. Uma formulação de acordo com a reivindicação 9, em que o componente formador de filme é a PVP.

11. Uma formulação de acordo com a reivindicação 9, em que o componente formador de filme é o PVA.

12. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o agente formador de filme é tal que a formulação é capaz de formar um hidrogel na pele.

13. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o agente formador de filme está presente numa quantidade de entre 0,1 e 40% p/p inclusive.

14. Uma formulação de acordo com a reivindicação 13, em que o agente formador de filme está presente numa quantidade de entre 0,1 e 10% p/p inclusive.

15. Uma formulação de acordo com a reivindicação 13, em que o agente formador de filme está presente numa quantidade de entre 0,1 e 4% p/o inclusive.

16. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, compreendendo um plastificante.

17. Uma formulação de acordo com a reivindicação 16, em que o plastificante é selecionado a partir do grupo consistindo de: água, glicerol, polietilenoglicol, ácido oleico, ácido cítrico, esteres fosfato, ésteres de ácidos gordos, derivados de glicol, hidrocarbonetos e derivados de hidrocarbonetos, ácido adípico/poliésteres de butanodiol, óleos de soja epoxidados, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ésteres de ácido nítrico, óleo de rícino, triacetina, parafinas cloradas, e suas misturas.

18. Uma formulação de acordo com a reivindicação 16 ou 17, em que o plastificante está presente numa quantidade de entre 0,1 e 40% p/p inclusive.

19. A formulação de acordo com a reivindicação 16 ou 17, em que o plastificante está presente numa quantidade de entre 0,1 e 10% p/p inclusive.

20. Uma formulação de acordo com a reivindicação 16 ou 17, em que o plastificante está presente numa quantidade de entre 0,1 e 4% p/p inclusive.

21. A formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o propulsor é um ou mais hidrofluoroalcanos.

22. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o solvente é selecionado do grupo consistindo de: água, ciclometicona, álcool

benzílico, propilenoglicol, polietilenoglicol, carbonato de propileno, etanol, dimetilsulfóxido, glicerina, álcool isopropílico, miristato de isopropilo, ácido oleico, e suas misturas.

23. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o solvente está presente numa quantidade de até 40%.

24. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o solvente é selecionado a partir do grupo consistindo de: etanol e álcool isopropílico.

25. Uma formulação de acordo com a reivindicação 24, em que o solvente é etanol numa quantidade de não mais do que 15% p/p.

26. Uma formulação de acordo com a reivindicação 24, em que a quantidade de etanol não é mais do que 10% p/p.

27. A formulação de acordo com a reivindicação 22, em que o solvente compreende álcool benzílico numa quantidade de até 2,5% p/p.

28. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, tendo um pH ajustado para aumentar a estabilidade do medicamento.

29. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, compreendendo um plastificante selecionado a partir do grupo consistindo de: polietilenglicol, Eudragit, polivinilpirrolidona, e suas combinações.

30. Uma formulação de acordo com a reivindicação 30, compreendendo entre 1 e 5% p/p de polietilenoglicol inclusive.

31. Uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a natureza e a concentração do componente formador de filme são selecionadas tal que seja formado um filme substancialmente na ausência de propulsor e após a evaporação de uma porção do solvente.

32. Um dispensador de aerossol compreendendo um reservatório de uma formulação de acordo com qualquer reivindicação precedente.

Lisboa, 5 de Setembro de 2012

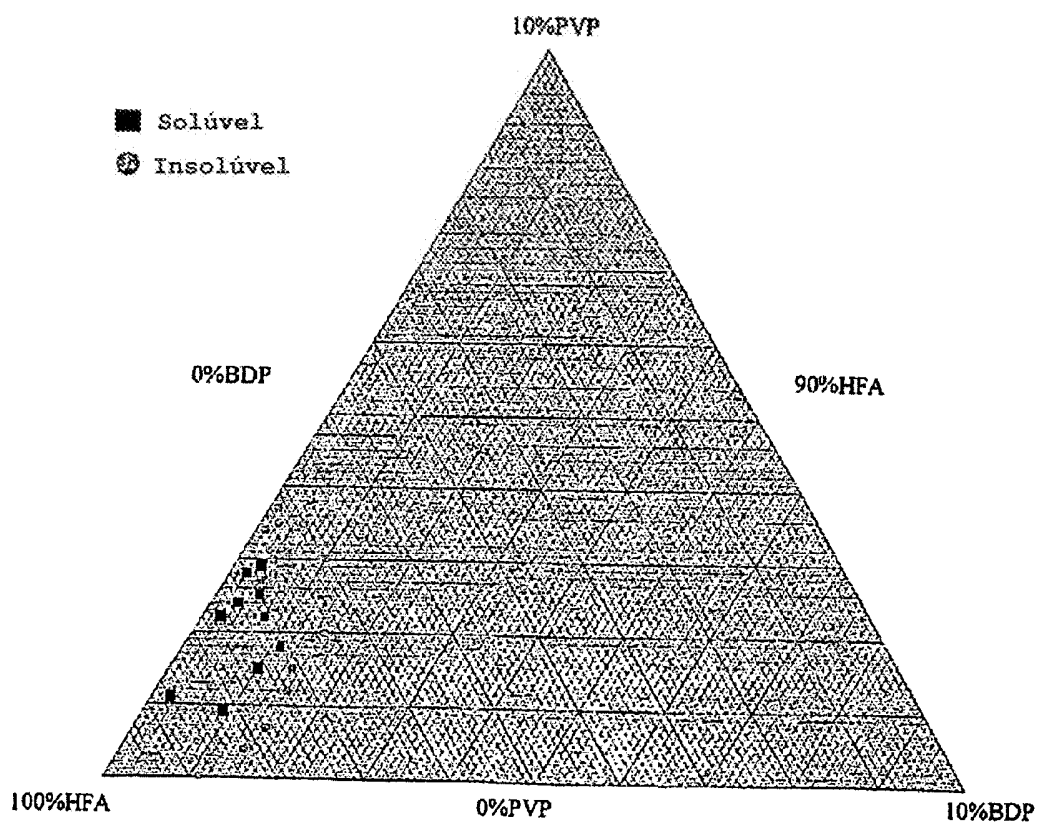


Fig. 1

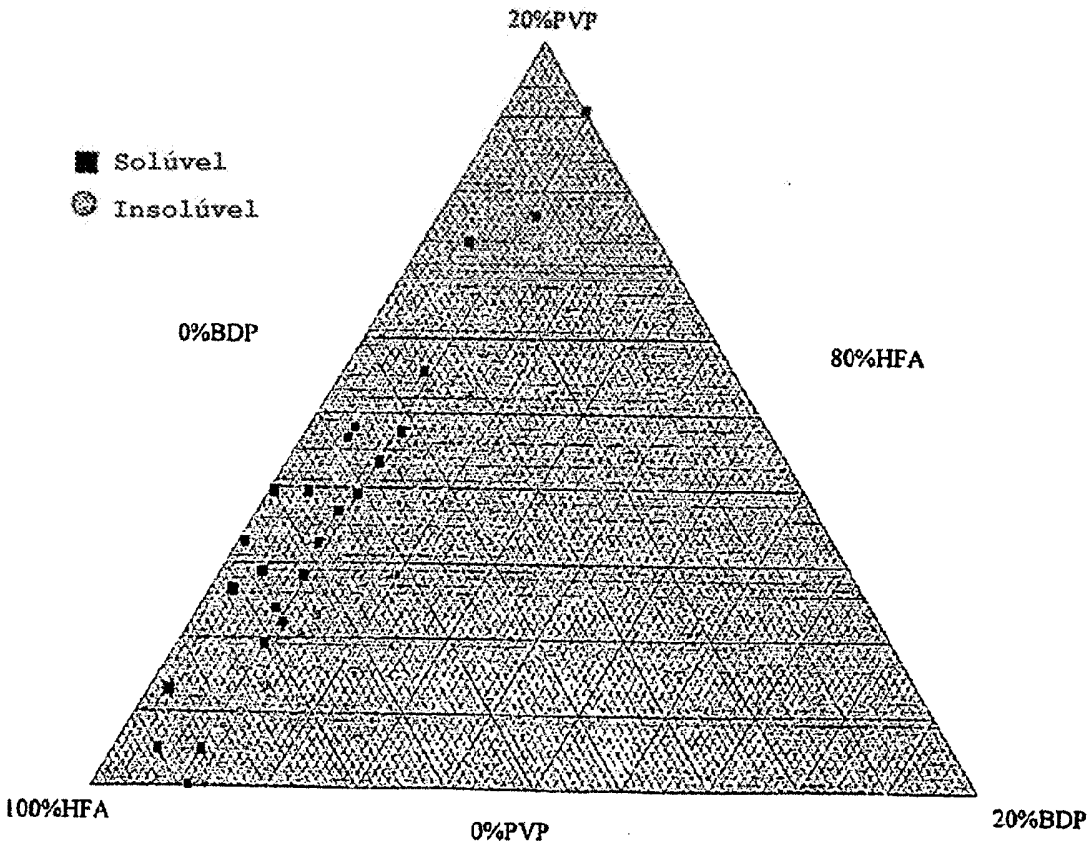


Fig. 2

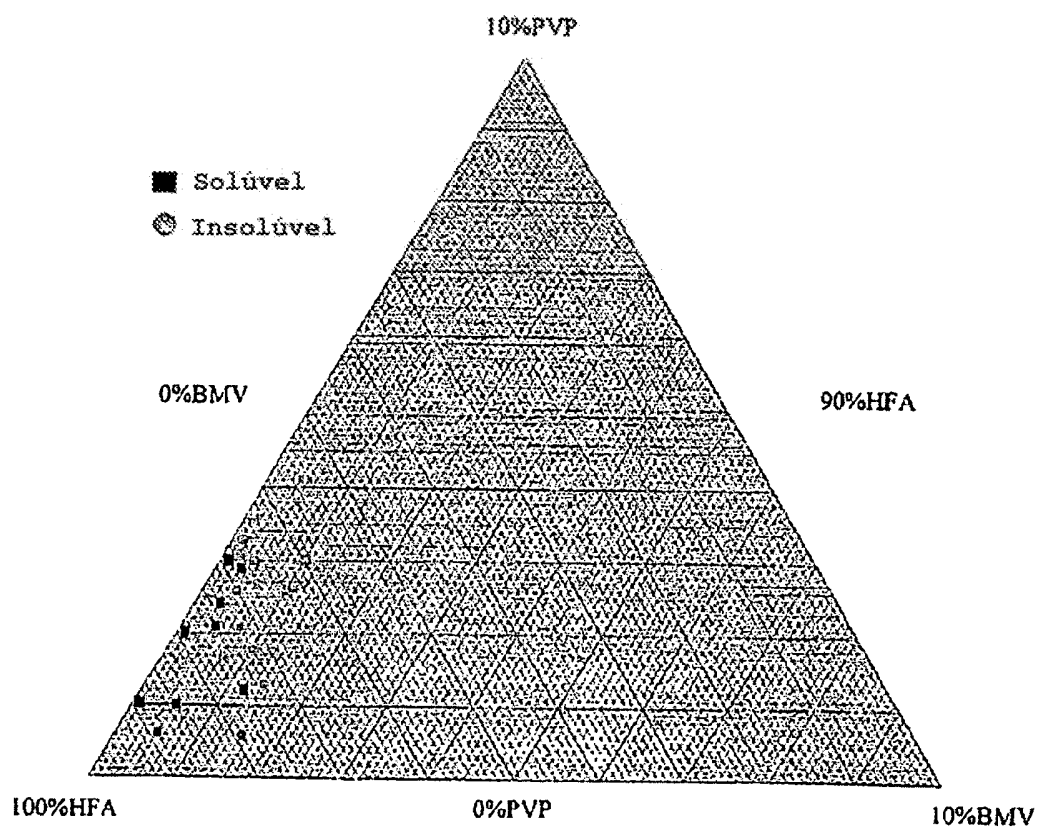
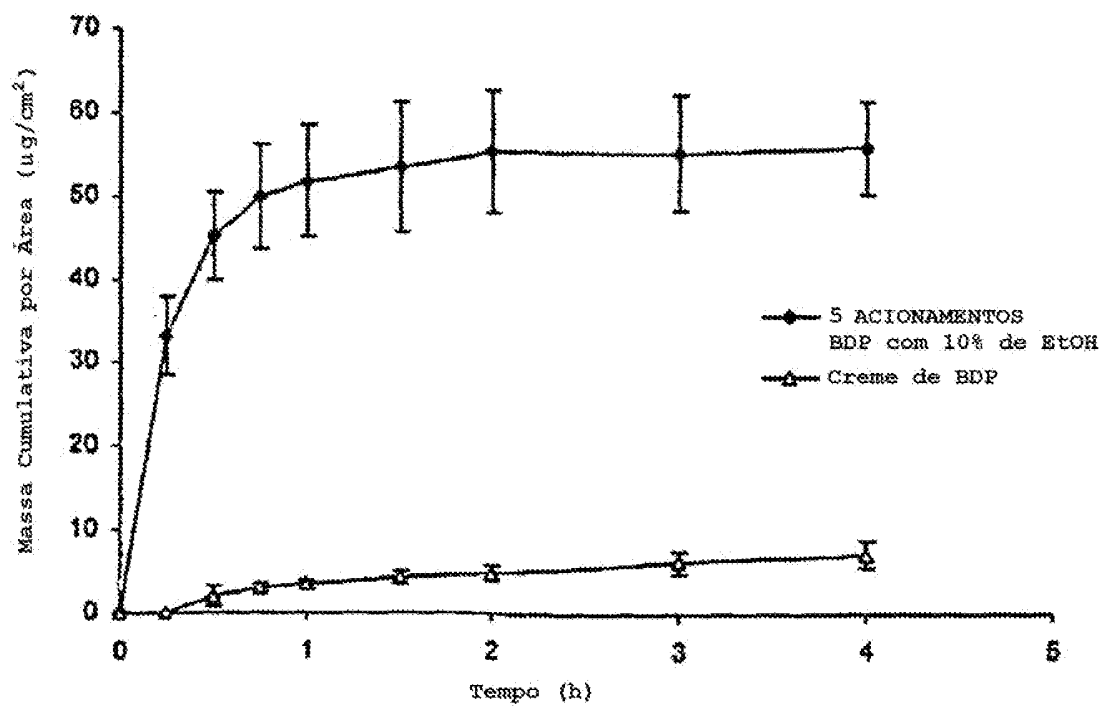
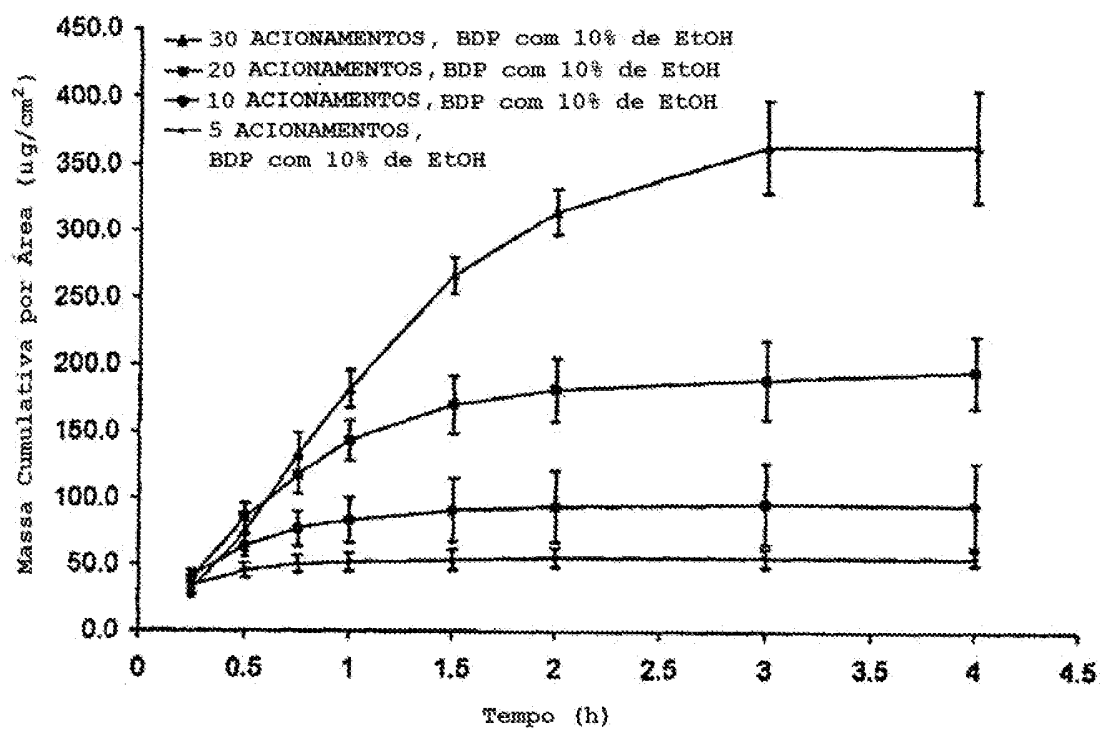


Fig. 3



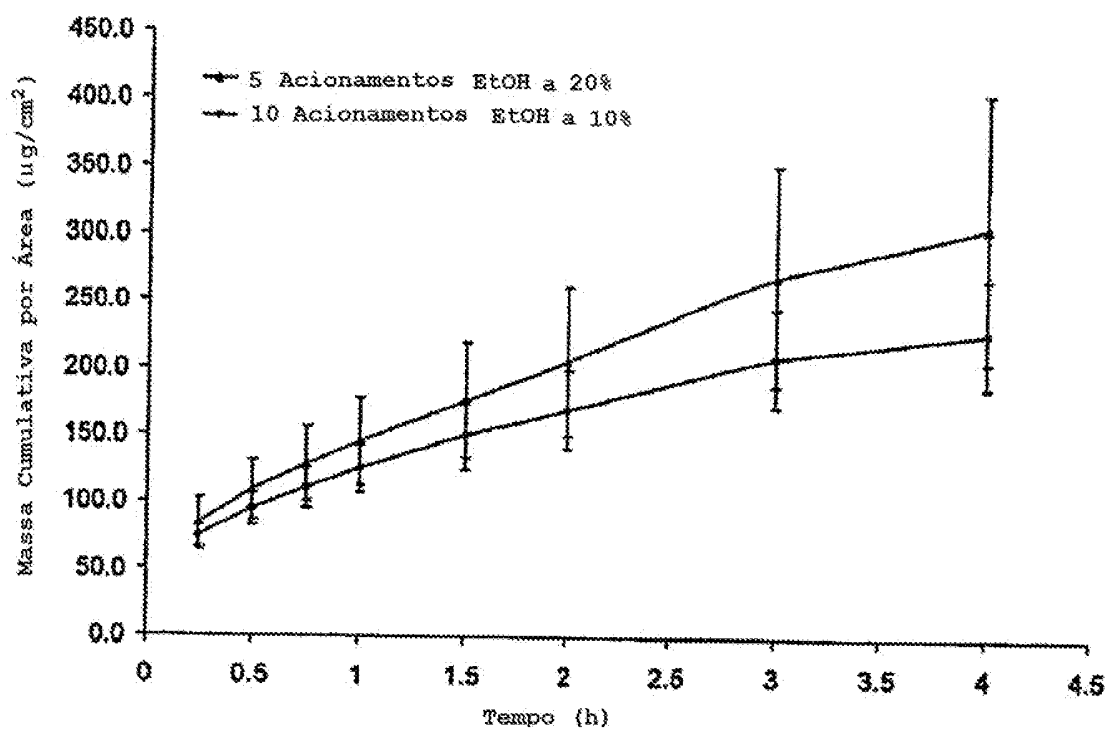


Fig. 6

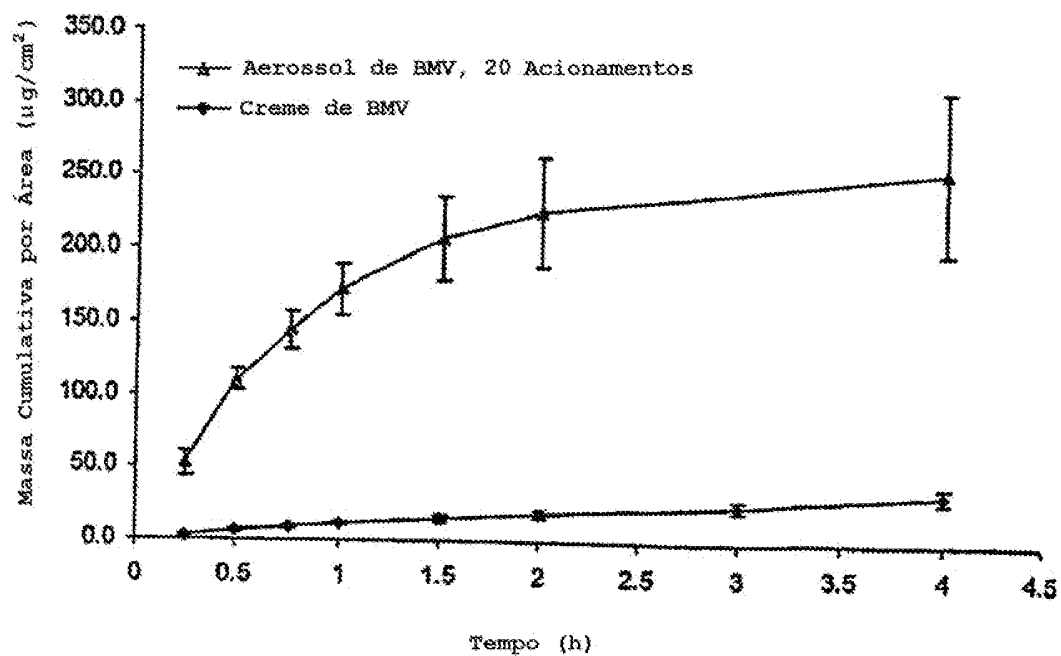


Fig. 7

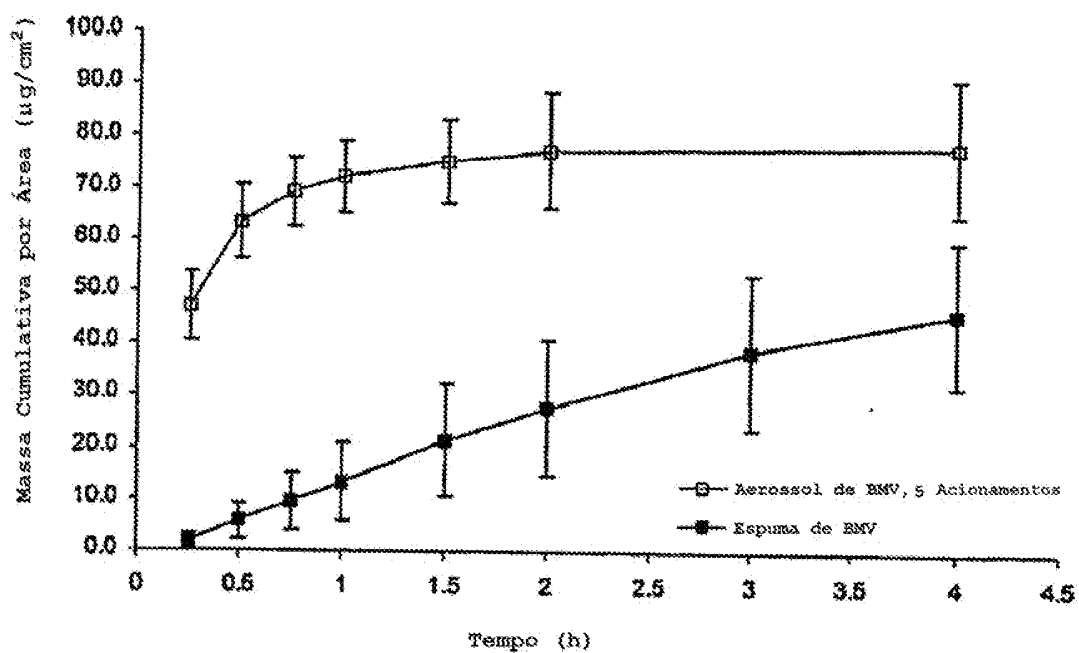


Fig. 8

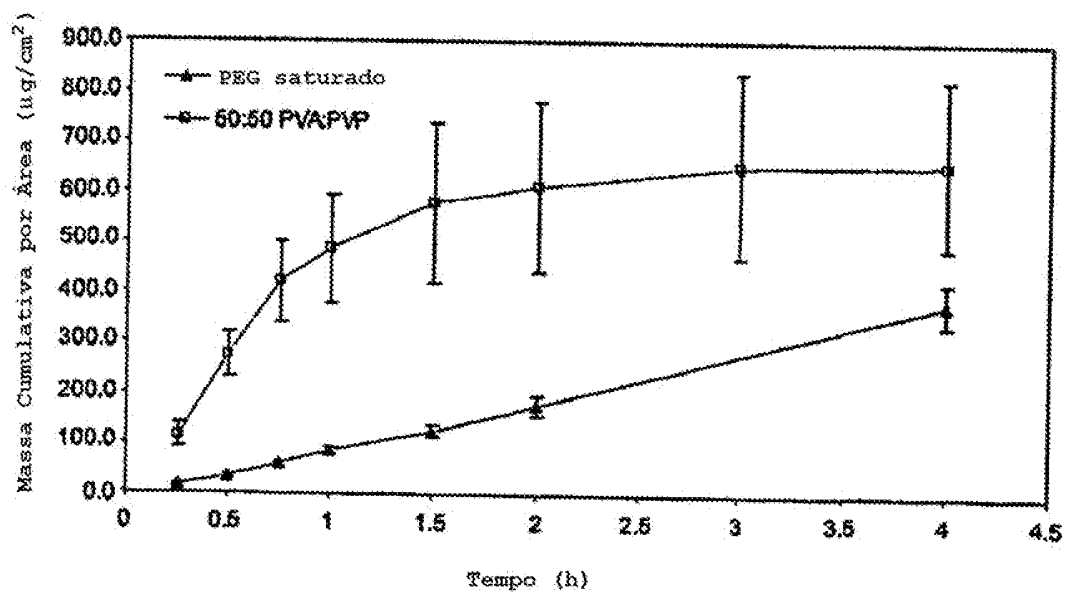


Fig. 9

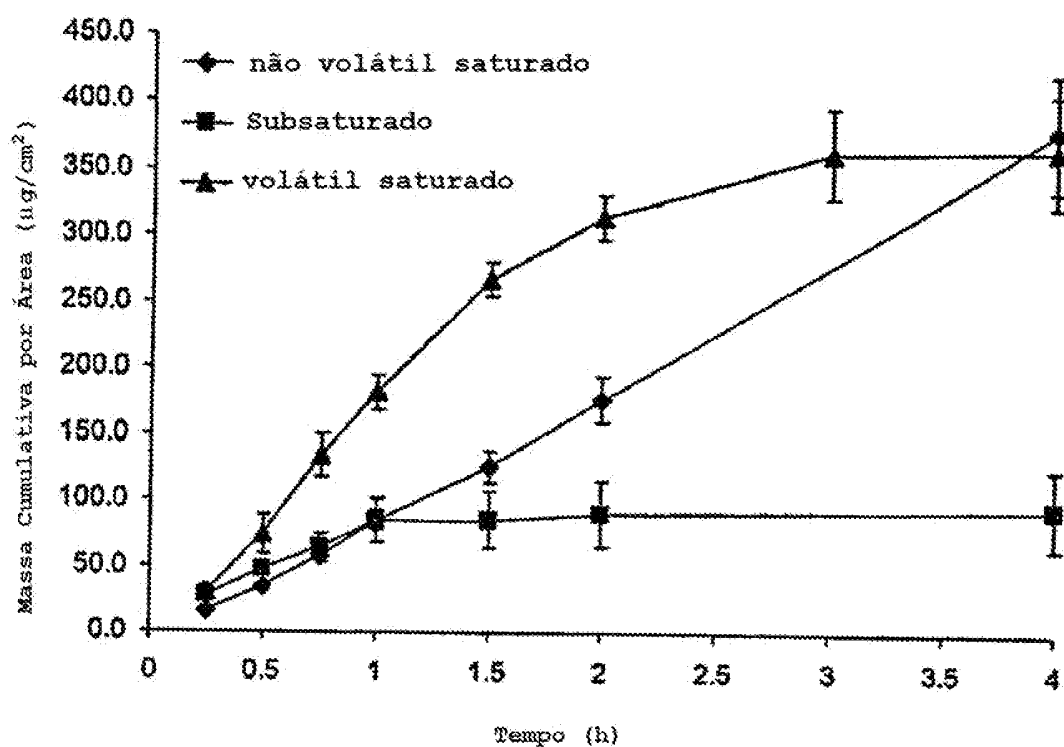


Fig. 10

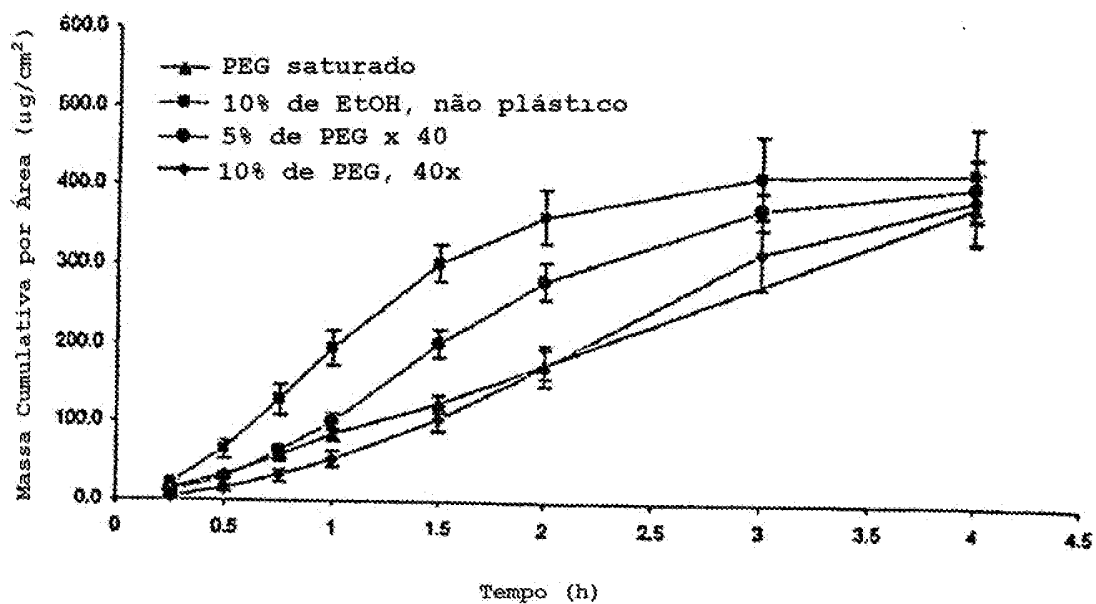
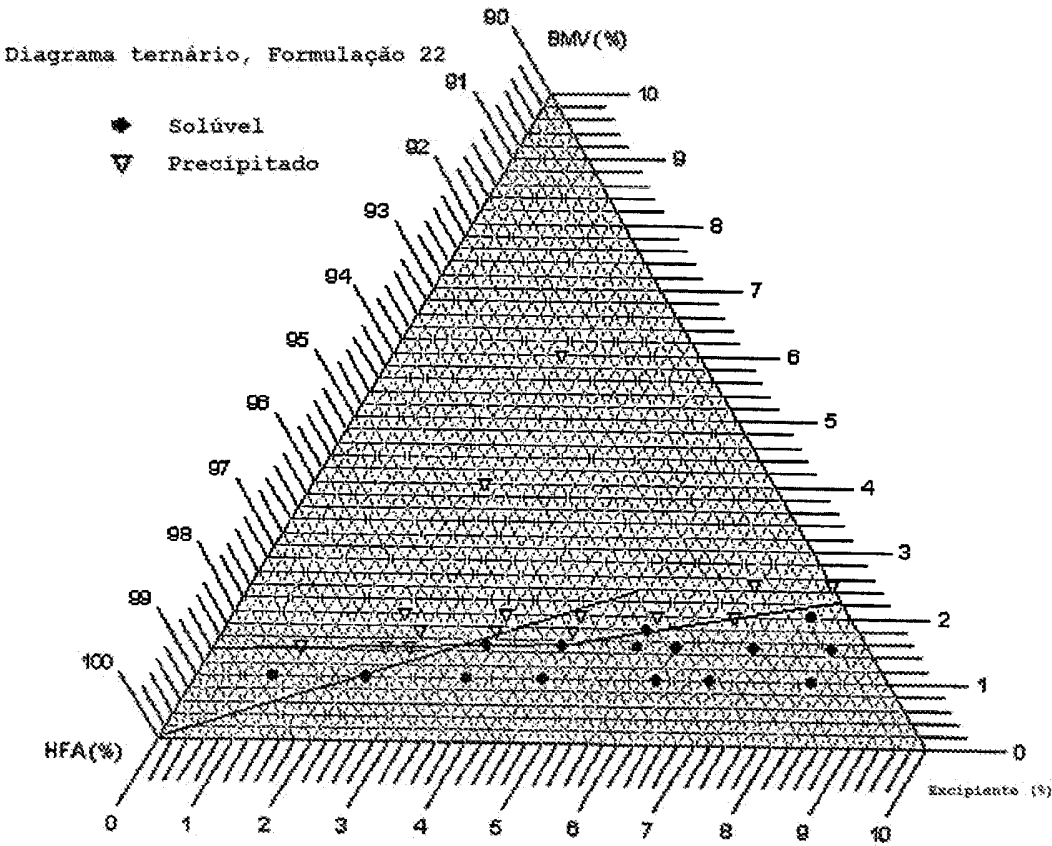


Fig. 11



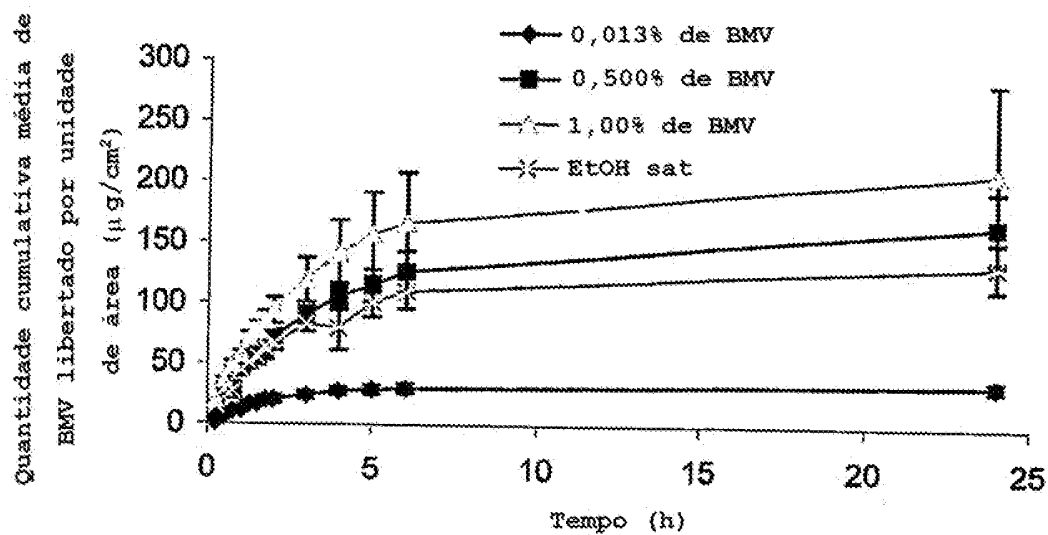


Fig. 13

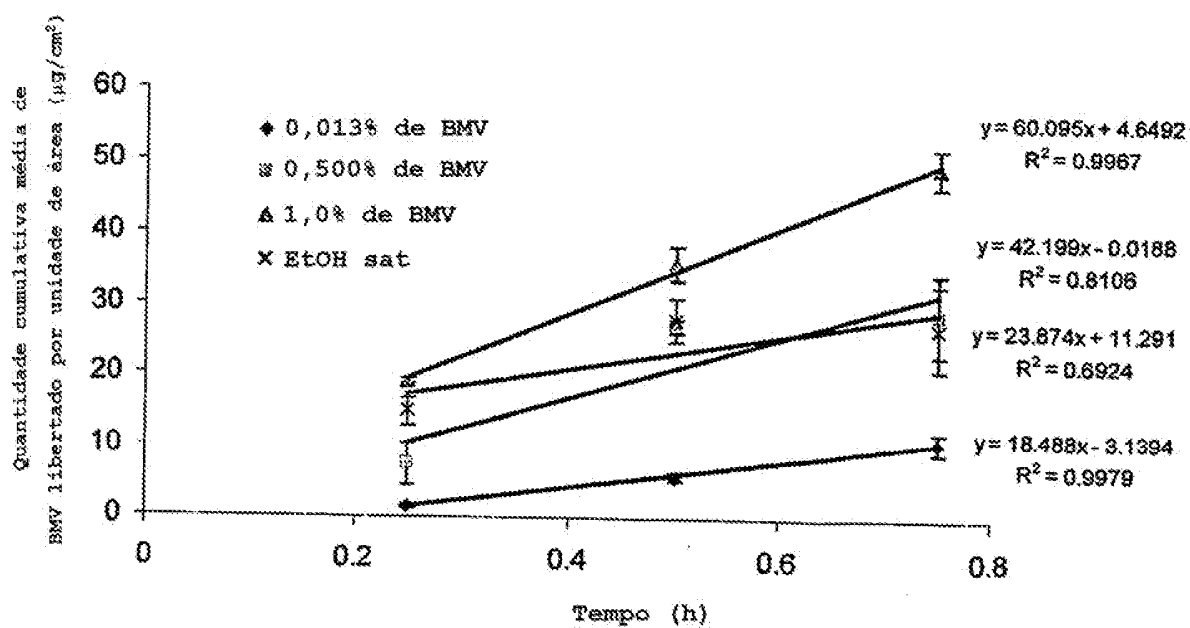


Fig. 13a

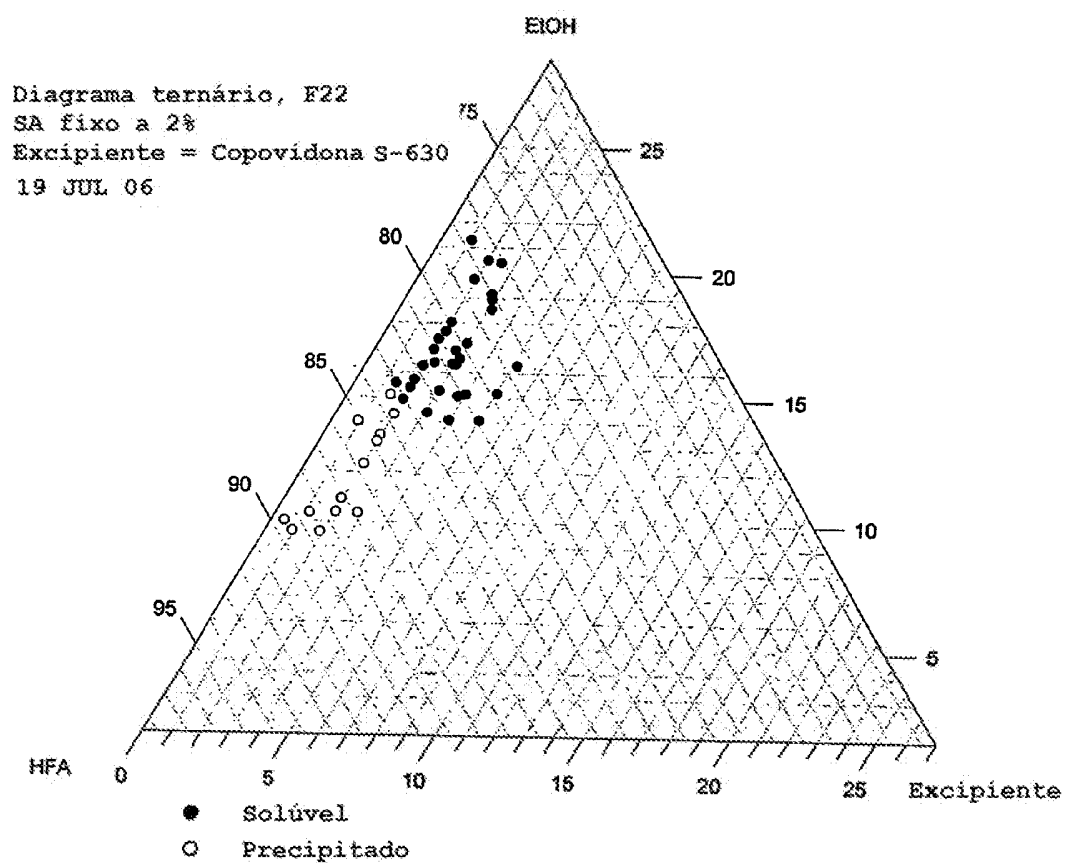


Fig. 14

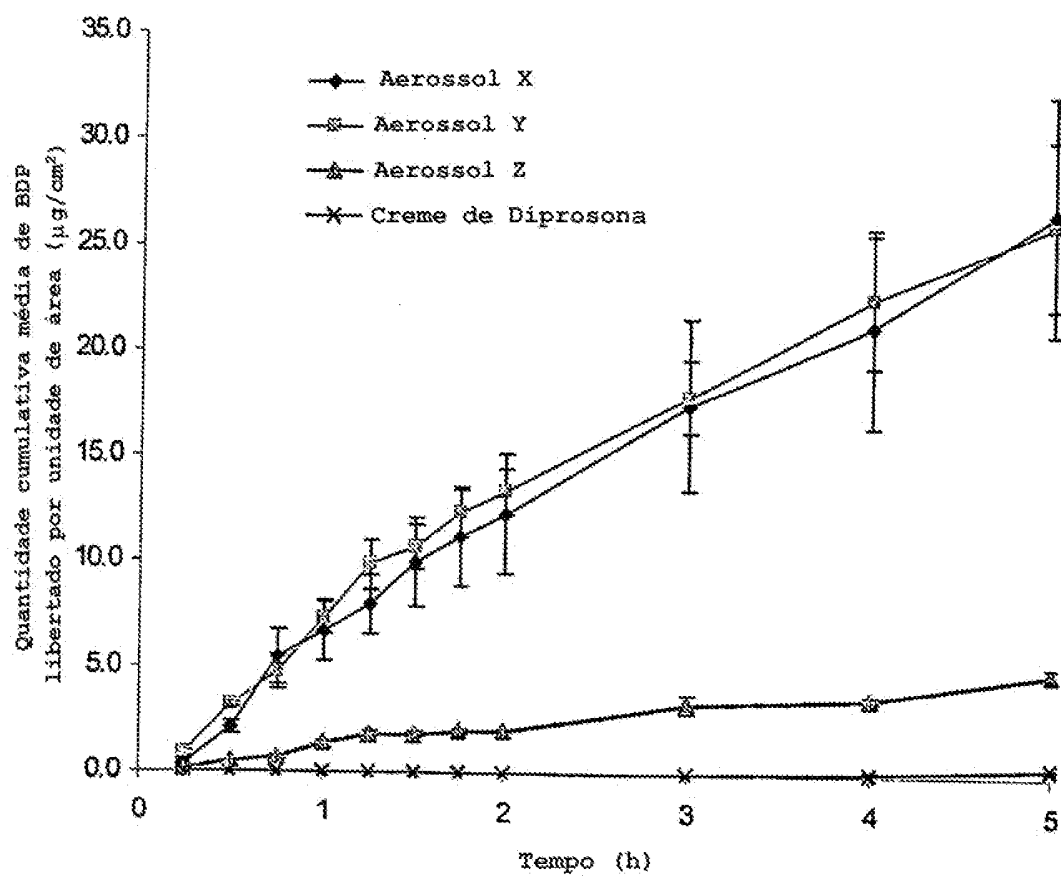


Fig. 15

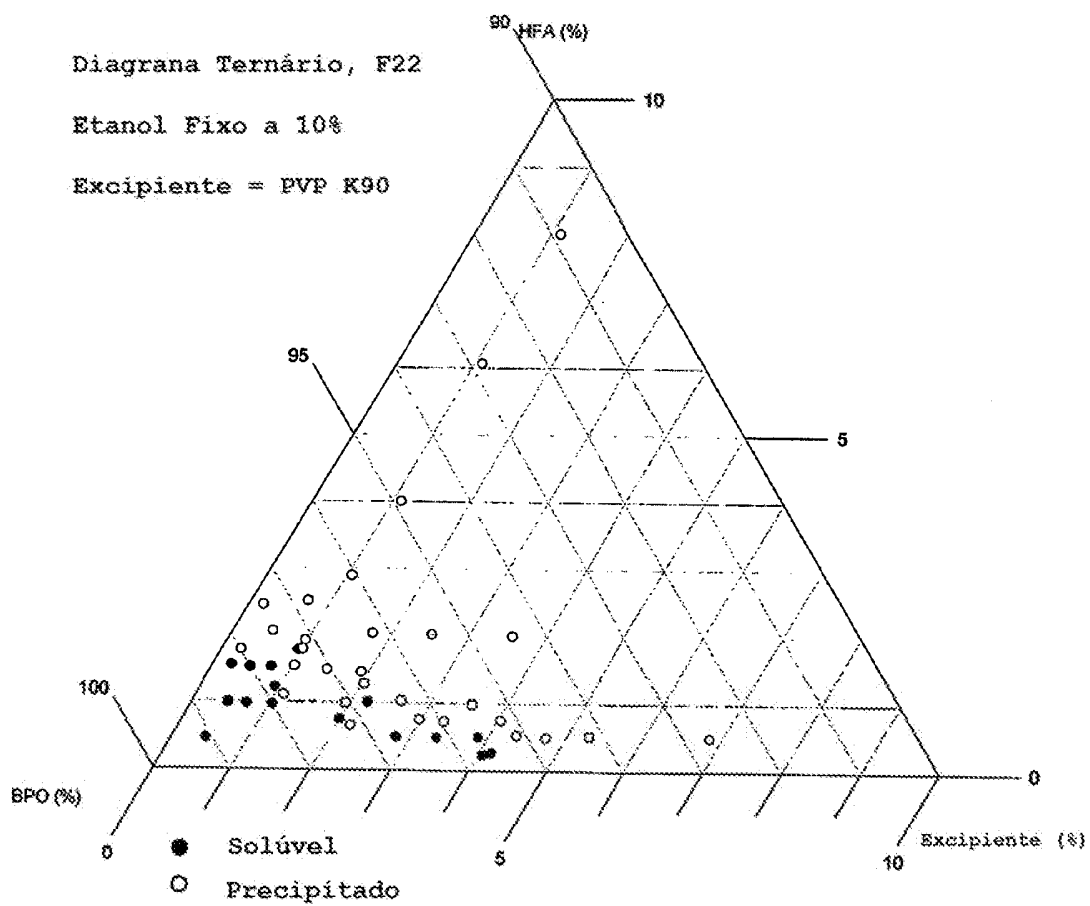


Fig. 16

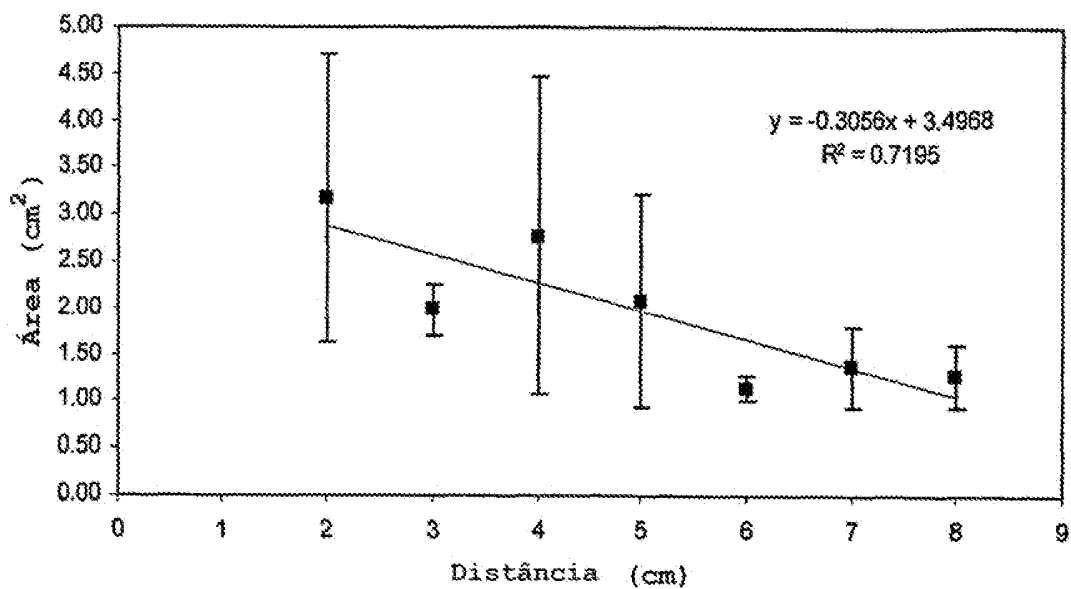


Fig. 17

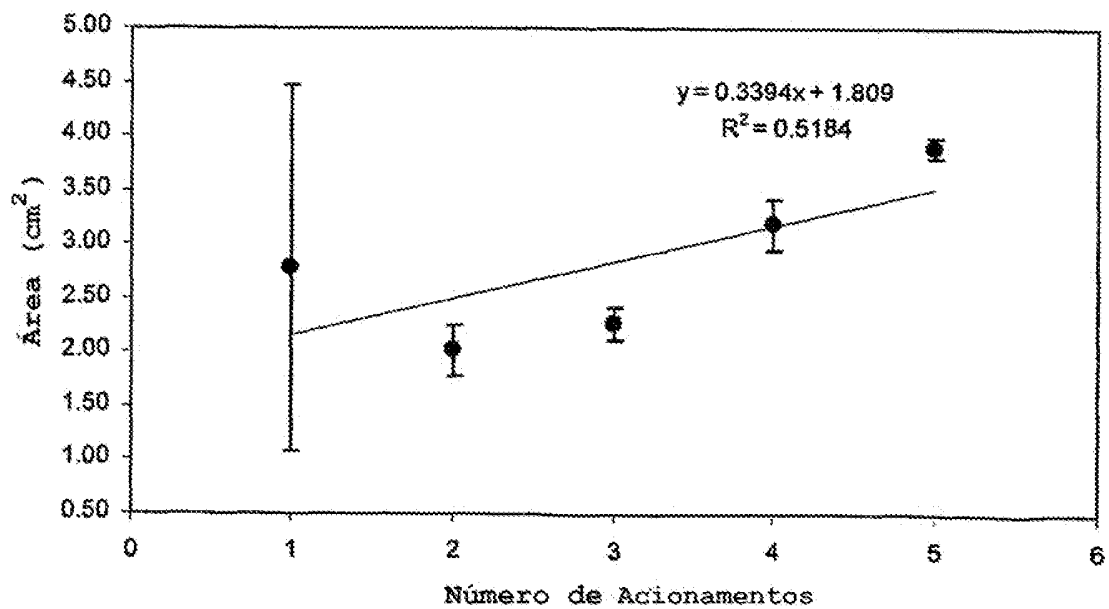


Fig. 18

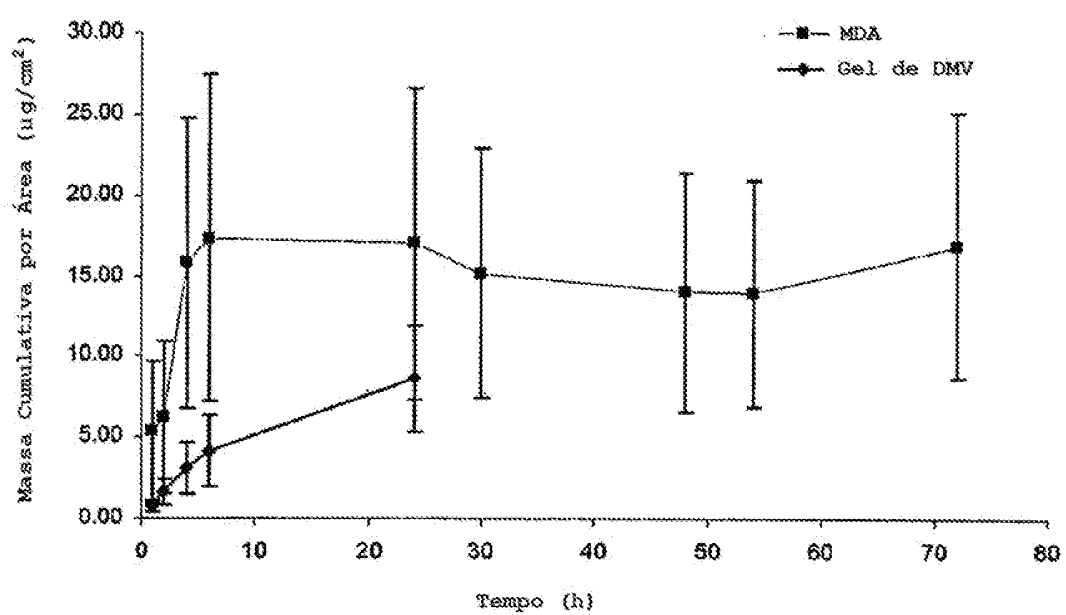


Fig. 19

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 6123924 A
- WO 9515151 A
- US 5776432 A
- US 20030224053 A
- US 20030152611 A
- US 6432415 A
- US 6325890 A
- WO 0045795 A
- WO 038658 A
- JP 08291050 B
- JP 01230514 A
- WO 8809185 A
- AU 198664695
- GB 2188844 A
- US 4863721 A
- US 2004184994 A
- US 20040213744 A
- WO 0143722 A
- US 4752466 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Hadgraft, J. Skin deep. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, vol. 58, 291-299
- Moser, K. ; Kriwet, K. ; Froehlich, C. ; Kalia, Y.N. ; Guy, R.H. Supersaturation: Enhancement of skin penetration and permeation of a lipophilic drug. *Pharm. Res.*, 2001, vol. 18, 1006-1011
- Moser, K. ; Kriwet, K. ; Froehlich, C. ; Naik, A. ; Kalia, Y.N. ; Guy, R.H. Permeation enhancement of a highly lipophilic drug using supersaturated systems. *J. Pharm. Sci.*, 2001, vol. 90, 607-616
- Moser, K. ; Kriwet, K. ; Kalia, Y.N. ; Guy, R.H. Stabilization of supersaturated solutions of a lipophilic drug for dermal delivery. *Int. J. Pharm.*, 2001, vol. 224, 169-176
- Ranade, V.V. Drug Delivery Systems. CRC Press, 1995, 177-208
- Thomas, B.J. ; Finnin, B.C. The transdermal revolution. *Drug Discovery Today*, 2004, vol. 9, 687-703
- Ting, W.W. ; Vest, C.D. ; Sontheimer, R.D. Review of traditional and novel modalities that enhance the permeability of local therapeutics across the Stratum corneum. *Int. J. Dermatol.*, 2004, vol. 43, 538-547
- Vervast, C. ; Byron, P.R. Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations. *Int. J. Pharm.*, 1999, vol. 166, 13-30
- Yong-Hong Liao. *Studies on the Stabilisation and Formulation of Proteins for Airway Delivery*, 2002