

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

(21) **PI0710654-8 A2**

(22) Data de Depósito: 20/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)



(51) Int.Cl.:

A61K 47/36 2006.01
A61K 9/00 2006.01
A61K 47/18 2006.01
A61K 47/32 2006.01
A61M 11/00 2006.01
A61M 15/08 2006.01
B05B 11/00 2006.01
B65D 47/06 2006.01
B65D 47/34 2006.01

(54) Título: **PREPARAÇÃO DE ADESIVO PARA PELE/MUCOSA DO TIPO GEL, PULVERIZÁVEL, E SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO USANDO A PREPARAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2006 JP 2006-118192

(73) Titular(es): Toko Yakuhin Kogyo Kabushiki Kaisha

(72) Inventor(es): Taizou Kamishita

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

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007058602 de 20/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO20107/123193de
01/11/2007

(57) Resumo: PREPARAÇÃO DE ADESIVO PARA PELE/MUCOSA DO TIPO GEL, PULVERIZÁVEL, E SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO USANDO A PREPARAÇÃO. A presente invenção refere-se a uma preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, que compreende uma formulação de gel, que contém um ingrediente farmacêutico ativo em um material de base de gel, que compreende um agente adesivo para pele/mucosa, e um sistema de administração, que compreende a preparação.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PREPARAÇÃO DE ADESIVO PARA PELE/MUCOSA DO TIPO GEL, PULVERIZÁVEL, E SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO USANDO A PREPARAÇÃO**".

ÁREA TÉCNICA

5 A presente invenção refere-se a uma preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, que compreende um ingrediente farmacêutico ativo, e a um sistema de administração da preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, viscosa, que compreende um ingrediente farmacêutico ativo, usando um recipiente de pulverização para uma formulação de gel
10 (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação sob pressão superior), sendo que a direção de administração do recipiente de pulverização pode ser ajustada opcionalmente. Especialmente, a presente invenção refere-se a uma preparação para gotas nasais, e a um sistema de administração da preparação usando um pulverizador nasal, sendo que a preparação pode ser
15 pulverizada intranasalmente, opcionalmente ajustando a direção de administração do recipiente de pulverização, a fim de dispersar e reter a preparação de gel em uma área ampla da cavidade nasal

TÉCNICA ANTERIOR

Atualmente, como método para administrar um medicamento,
20 frequentemente usa-se pulverizar uma droga líquida, que contém uma preparação colocada em um recipiente de pulverização, a uma mucosa e pele de um lúmen e superfície do corpo. Especialmente, frequentemente é usada uma preparação de droga para administração intranasal. Os medicamentos usados para esse fim têm sido limitados a um uso regional, tal como um tratamento de rinite. Mas, no presente, essa administração está recebendo a
25 atenção para o fim de ação sistêmica. Medicamentos de baixa molecularidade para ação sistêmica, tais como butorfanol e sumatriptano, e medicamentos peptídicos, tais como calcitonina e desmopressina já foram vendidos no mercado como uma preparação de droga para administração intranasal, e,
30 além disso, muitas aplicações novas por meio de administração intranasal têm sido testadas para obter algum aperfeiçoamento de absorção ou ação rápida.

As vantagens de uma preparação de droga para administração por pulverização à mucosa, especialmente, uma preparação de droga para administração intranasal incluem (1) ação rápida de uma droga é esperada, devido à sua rápida absorção, (2) é possível evitar a decomposição de uma droga, devido à passagem inicial no fígado, (3) é possível evitar a decomposição de uma droga, devido ao ácido gástrico ou enzima gastrintestinal no trato gastrintestinal, (4) é possível reduzir a dose de uma droga, devido à sua alta biodisponibilidade, (5) é uma administração não invasiva, em comparação com injeção, (6) o paciente pode tratar-se sozinho, (7) uma droga pode chegar à circulação do sangue ou sistema nervoso central etc., quando as desvantagens de uma preparação de droga para administração intranasal incluem o fato de que (1) a dose de uma droga que pode ser administrada à cavidade nasal é limitada a 25 - 200 μ l por uma operação, (2) um composto com um alto peso molecular de 1 kD ou mais é difícil de ser absorvido por essa via, (3) a absorção de uma droga pode ser afetada pelo estado patológico da cavidade nasal, (4) o estado da cavidade nasal é variado entre os indivíduos, (5) o sistema de eliminação por liberação mucociliar pode afetar a absorção de uma droga, (6) existe uma barreira de enzima intranasal, (7) a mucosa nasal pode ser irritada por uma droga etc.

A cavidade nasal é um local que primeiramente entra em contato com o exterior, bem como a cavidade oral, que têm um caráter muito excepcional sobre a remoção de material estranho e profilaxia. A ativação anormal dessas ações ou a falha das mesmas pode causar rinite, alergia nasal etc. Especialmente polinose (febre do feno) está se tornando um grave problema social. Para a finalidade do tratamento dessas doenças localizadas no nariz, muitas preparações de pulverização nasal que contêm um agente vasoconstritor, uma droga antialérgica, um esteróide etc. têm sido colocadas no mercado.

Recentemente, algumas preparações do tipo de absorção nasal, que contêm um peptídio bioativo ou um peptídio solúvel em água, com um peso molecular de 1000 - 3000 têm sido colocadas no mercado. Esses medicamentos de alta molecularidade, solúveis em água, são ineficazes por

meio de administração oral, mas eficazes apenas por meio de injeção. Mas, a administração nasal pode atingir uma alta biodisponibilidade de diversos % a diversos 10%. Acredita-se que razão principal para isso seja a permeabilidade da camada epitelial na mucosa nasal, que é um caminho de absorção para medicamentos de alta molecularidade, solúveis em água, é até mesmo mais alta do que a do trato gastrointestinal ou outras mucosas. Desse modo, acredita-se que uma preparação do tipo de absorção nasal, que contém um medicamento de alta molecularidade, solúvel em água, que se espera como uma formulação sistemicamente eficiente, é muito útil como um tipo de formulação não invasiva, em vez de uma formulação de injeção.

Recentemente, uma preparação do tipo de absorção nasal, da qual pode-se esperar que atenuar uma dor de cabeça, foi pesquisada/desenvolvida como um analgésico narcótico e uma droga contra enxaqueca, na base do fato de que a permeabilidade da camada epitelial na mucosa nasal é superior à de outras mucosas. Uma preparação do tipo de absorção nasal, que contém um medicamento com efeito sobre o sistema nervoso central pode contribuir acentuadamente para a melhora de um QQL de um paciente, porque espera-se que exerça a ação farmacológica mais rapidamente do que uma preparação para administração oral e pode ser administrada pelo próprio paciente. Uma cavidade nasal tem um NALT (tecido linfóide associado nasal), que é similar a um tecido linfóide. No presente, algumas preparações de droga para administração intranasal, que compreendem vacina contra gripe, vacina contra difteria etc., têm sido pesquisadas/desenvolvidas como uma via de administração de vacinas contra vírus infecciosos transportados pelo ar, porque a imuno-receptividade nasal é alta. Portanto, deve-se esperar que uma preparação de droga para administração intranasal seja desenvolvida na base da propriedade anatômica/fisiológica da cavidade nasal. Porém, para elaboração da droga para esse fim, é necessário entender a propriedade anatômica/fisiológica da cavidade nasal e do tecido circundante da mesma.

Uma preparação de droga para administração intranasal necessita de estratégias criativas, porque a liberação pela cavidade nasal é

alta. Os tipos de preparação para cavidade nasal que foram desenvolvidos incluem uma preparação de ungüento, uma preparação em gotas, uma preparação do tipo pulverização, uma preparação em pó etc. Essas preparações são projetadas/desenvolvidas de modo que um medicamento ativo possa exercer, efetivamente, seu efeito na cavidade nasal ou ser absorvido por meio da cavidade nasal, i.e., a dispersibilidade intranasal das preparações deve ser aumentada ou a retenção intranasal (propriedade adesiva) deve ser aumentada, para que o tempo de contato entre um medicamento ativo e a mucosa nasal possa ser prolongado (JP-B-2011069).

10 Uma preparação de ungüento para a cavidade nasal não é muito higiênica, porque, normalmente, é aplicada com um dedo, e, além disso, é difícil administrar uma quantidade predeterminada de um medicamento ativo, porque é impossível deixar o medicamento chegar à mucosa da cavidade nasal profunda com um dedo.

15 Uma preparação em gotas tem sido a preparação mais simples para a cavidade nasal, mas é difícil aplicar precisamente uma quantidade predeterminada da mesma e, além disso, o medicamento aplicado é removido da cavidade nasal para a faringe através da liberação mucociliar.

20 Uma preparação do tipo pulverização é mais dispersível do que uma preparação em gotas, porque uma preparação líquida pode ser bombeada, nebulizada e pulverizada intranasalmente.

25 Uma preparação em pó é útil por ocasião de ser usado um medicamento decomponível em uma solução ou quando a retenção na cavidade nasal deve ser mantida. Porém, a administração intranasal de uma preparação em pó algumas vezes pode produzir sensações desconfortáveis e distúrbios da mucosa, e é difícil elaborar uma preparação com partículas uniformes.

30 Entre essas preparações de drogas para administração intranasal, uma preparação do tipo pulverização é o tipo de preparação mais comum, devido à sua simplicidade e sensação de conforto. Em uma preparação do tipo pulverização, têm sido realizados alguns testes para aumentar a eficácia e a absorção de um medicamento, ampliando a área de contato en-

tre o medicamento e a mucosa nasal, e prolongando o tempo de contato do mesmo, i.e., aperfeiçoando a retenção de um medicamento.

Em preparações do tipo pulverização convencionais, é recomendável aspirar ar do nariz no momento da operação e pulverização, a fim de evitar a retenção de um medicamento no vestíbulo nasal ou evitar que a preparação pulverizada pingue da cavidade nasal. Porém, acredita-se que o tecido elástico da válvula nasal é estreitado pela aspiração de ar e, depois, quase toda a preparação é levada do nariz para a boca e, finalmente, engolida.

O dispositivo de pulverização de líquido, que tem sido normalmente usado no passado, é feito para uma preparação do tipo pulverização para uma formulação líquida, sendo que uma formulação líquida é bombeada através de um tubo, que geralmente é usado a um ângulo entre 0 - 25° (veja fig. 3). Para esse dispositivo, é necessário colocar a ponta do tubo no líquido e, desse modo, o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração precisa ser ajustado em cerca de 0° e um paciente precisa inclinar sua cabeça para a frente, razão pela qual o ângulo é ajustado entre cerca de 0 - 25°. Porém, usando esse sistema de administração, uma formulação líquida normal, que não tem viscosidade nem aderência, ou é de baixa viscosidade, imediatamente corre para a narina. Por outro lado, usando esse sistema de administração, quando um paciente inclina sua cabeça para trás e o ângulo do recipiente de pulverização para administração é ajustado em cerca de 65 - 90°, uma preparação de líquido do tipo pulverização pulverizada atinge a parede intranasal, tal como a concha nasal e o septo nasal, e depois escoado para o meato inferior do nariz, devido à sua não-aderência, e a maior parte acaba sendo levada para a boca e engolida. Em parte, é possível evitar que o líquido corra para o meato inferior do nariz adicionando um polímero adesivo, cito posteriormente, como um substrato da formulação. Porém, quando um polímero adesivo é usado na mesma, acredita-se que o tamanho de partículas da formulação pulverizada fica maior; o líquido não pode ser dispersado amplamente, uma vez que o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de pulverização fica menor; as partículas coli-

dem umas com as outras em um nariz, para formar partículas maiores, que atingem a parede; e grande parte da formulação acaba sendo levada para a boca e engolida. Além disso, espera-se que o líquido possa ser dispersado em uma área ampla da concha nasal pulverizando o mesmo com um ângulo de pulverização maior, mas, desse modo, torna-se impossível colocar a ponta do tubo no líquido, por bombeamento, no caso de uma preparação do tipo pulverização convencional. Portanto, havia algumas limitações para administrar uma formulação líquida, quando um paciente inclina sua cabeça para trás e o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração é ajustado a um ângulo desejado.

Além disso, o dispositivo de pulverização acima mencionado para líquido é um sistema que absorve ar externo e, desse modo, é necessário usar uma determinada quantidade de um agente antisséptico ou outro agente.

Além disso, o tamanho de partículas pulverizadas do dispositivo de pulverização na cavidade nasal também é um dos fatores a ser considerado a fim de aperfeiçoar a liberação de um medicamento. Isto quer dizer, a cavidade nasal de um humano tem uma área de cerca de 150 - 180 cm², a distância da narina para a nasofaringe é de 12 - 14 cm como uma linha reta, que é muito longa, a cavidade nasal tem uma estrutura geométrica otimizada, estreita e complicada, para proteger o trato respiratório inferior, e a fenda estreita da válvula nasal causa cerca da metade da resistência ao ar total na cavidade nasal. Além disso, há alguns espaços divididos em uma divisão semelhante a fenda com a concha nasal no lado posterior da válvula nasal, onde a velocidade das partículas da formulação diminui e as partículas podem ser postas em contato com a mucosa nasal e dispersadas. Mas, nessa cavidade intranasal complicada e sinuosa, as partículas da formulação pulverizadas devem atingir facilmente a parede intranasal para serem apanhadas e depositadas. Portanto, a maior parte das partículas da formulação pulverizada na cavidade nasal, cujo tamanho de partícula é de 5 µm ou mais, deve ser apanhada pela cavidade nasal, depois as partículas da formulação que atingiram a mucosa da concha nasal intranasal, para serem apanhadas

e depositadas, deve ser carregada para trás por meio do movimento ciliar de células ciliadas que cobrem a mucosa e, finalmente, por meio da cavidade nasal posterior e faringe, drenadas para a boca ou engolidas. A contramedida para a liberação de um medicamento ativo, que é considerado como um material estranho pelos cílios e pelo muco (liberação mucociliar) é o fator mais importante na elaboração de uma preparação de droga para administração intranasal. A eficácia e a absorção de um medicamento na mucosa nasal podem ser decididas, principalmente, com base na retenção de um medicamento (propriedade adesiva de uma formulação) e a permeabilidade de um medicamento na parte de captura da mucosa nasal. Um medicamento administrado para a parte de captura efetiva da mucosa nasal deve desaparecer da parte de captura como uma reação simultânea, principalmente, por meio da remoção em direção ao esôfago e trato respiratório, devido à liberação mucociliar e a absorção na célula de mucosa nasal por meio da mucosa nasal. Quando a remoção em direção ao esôfago e trato respiratório da parte de captura efetiva é rápida, a liberação para a absorção na célula da mucosa nasal deve ser reduzida e a biodisponibilidade do mesmo é reduzida. Ou a área intranasal alcançada pela formulação pode ser aperfeiçoada para expandir-se quando o tamanho de partícula da formulação pulverizada é reduzido, mas, desse modo, aumenta o risco de que a formulação possa chegar aos pulmões. Portanto, entende-se que alguém versado na técnica considere o equilíbrio do tamanho das partículas. Consequentemente, a fim de aumentar a liberação para a absorção na mucosa nasal e aperfeiçoar a absorção, é importante otimizar o tamanho de partícula da formulação pulverizada, para pulverizar em um ângulo de dispersão de pulverização apropriado e uma dispersão uniforme da pulverização e, ainda, adicionar a retenção de um medicamento, i.e., a propriedade adesiva de uma formulação para a mucosa nasal e, desse modo, foi necessário adicionar um polímero adesivo como material de base para a formulação, para aperfeiçoar a propriedade.

Em teoria, é possível pulverizar uma formulação para o nariz, para levar a formulação para o lado posterior da válvula nasal, controlando o tamanho das partículas da formulação pulverizada em um tamanho de não

mais do que 50 μm , usando um nebulizador e inalando as partículas pulverizadas no momento da pulverização. Mas, usando partículas em um tamanho de não mais do que 50 μm , metade ou mais das partículas devem alcançar os brônquios ou o pulmão, e, desse modo, um medicamento a ser retido na
5 intra-cavidade, desaparece e, adicionalmente, pode ocorrer um efeito colateral indesejável. Além disso, o dispositivo para a operação de pulverização, tal como um nebulizador, é caro, e não existia nenhum sistema barato e simples para dispersar uma formação com um tamanho de partícula eficiente em uma cavidade intranasal como um todo.

10 A fim de aperfeiçoar a retenção de uma preparação do tipo pulverização na cavidade intranasal, os presentes inventores inventaram um material de base de gel para administração de pulverização à mucosa ou à pele, e já descreveram um material de base de gel pulverizável e uma preparação de gel pulverizável, que compreende o referido material de base e um
15 medicamento ativo, que pode ser aplicado à cavidade nasal que é um local de mucosa e é possível usar como uma preparação do tipo pulverização de alta dispersão para o nariz (JP-B-2011069).

Mas, já é conhecido como um problema grave que a viscosidade
dever ser reduzida através da operação de pulverização, mesmo quando é
20 pulverizada uma preparação de gel pulverizável altamente viscosa.

Além disso, algumas vezes é difícil manter uma quantidade constante de uma dose de pulverização, quando o ângulo de pulverização para administração é mudado rapidamente etc., porque a preparação do tipo gel pulverizável adere na parede lateral do recipiente de pulverização ao ser
25 usada como uma preparação do tipo pulverização, devido à sua alta viscosidade, a quantidade residual que indica uma formulação não pulverizada, retida no recipiente, é alta, em comparação com uma formulação líquida convencional, e a preparação não pode correr facilmente e rapidamente no recipiente de pulverização. Além disso, também é um problema que as partículas da formulação pulverizadas dificilmente chegam à cavidade nasal profunda, devido à distribuição de seu tamanho de partícula, e é difícil ajustar o
30 ângulo de dispersão de pulverização e pulverizar em uma dispersão de pul-

verização uniforme.

- Em uma preparação para administração de pulverização à pele, também existem alguns problemas similares à preparação acima mencionada, usando uma pulverização nasal, tal como a retenção da preparação e o
- 5 ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Problemas a ser solucionados pela invenção

- Tal como mencionado acima, com relação a uma preparação de droga para administração por pulverização à mucosa, tal como cavidade na-
- 10 sal, olho, ouvido, cavidade oral, reto, vagina e uretra, especialmente, uma preparação do tipo pulverização para o nariz, a mesma foi aperfeiçoada até um certo ponto, no caso de ser usado um material de base de gel pulverizável como um líquido para formulação, a fim de aperfeiçoar a retenção do líquido. Mas, quando é usado um dispositivo de pulverização convencional
- 15 para o nariz, os problemas acima mencionados, tais como quantidade residual alta e quantidade de pulverização não constante, podem continuar, devido à sua retenção e também existe o problema de que viscosidade de um líquido para formulação é diminuída por operação de pulverização, e, portanto, foi necessário para melhorar esses problemas. Além disso, é necessário
- 20 usar uma determinada quantidade de um agente anti-séptico ou outro agente, porque um dispositivo de pulverização convencional para o nariz é um sistema que absorve ar externo e, desse modo, alguns aperfeiçoamentos têm sido necessários por razões de segurança e custo de produção.

- Além disso, do ponto de vista da estrutura complicada da cavidade intranasal, um dos métodos úteis é que o ângulo de pulverização para
- 25 administração é ajustado para a estrutura da cavidade intranasal, de modo que a formulação pulverizada pode ser dispersada para uma área ampla da concha nasal, mas existe uma determinada limitação do ângulo de pulverização para administração de uma formulação líquida usando uma preparação
- 30 do tipo pulverização convencional para o nariz. Portanto, desejava-se desenvolver um novo sistema de administração, capaz de pulverizar a um ângulo apropriado e dispersar uma formulação pulverização para uma área

ampla da concha nasal, e uma formulação nova para pulverização nasal, apta para esse sistema.

Além disso, também têm ocorrido problemas similares para a formulação acima mencionada para pulverização nasal em uma preparação de droga para administração por pulverização à pele, tal como mão, dedo, perna, corpo, virilha, escalpo, a área em torno do ânus e a área em torno da genitália.

Meios para solucionar o problema

Os presentes inventores estudaram profundamente o problema acima e descobriram um sistema de administração, que compreende uma preparação adesiva na pele/mucosa, do tipo gel pulverizável, que é colocada em um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação com pressão superior), que é diferente de um recipiente de pulverização convencional para gotas nasais, que está caracterizado pelo fato de que a direção de administração do recipiente de pulverização pode ser ajustada opcionalmente, i.e., o material de base de gel pode ser pulverizado a qualquer ângulo. Com base nas novas descobertas, a presente invenção foi concluída com êxito. No detalhe, tornou-se possível preparar a preparação acima, adesiva na pele/mucosa, do tipo gel, desejada, contendo uma determinada quantidade constante de polímero de carbóxi-vinil e/ou goma gelana no agente adesivo na pele/mucosa. Particularmente, os inventores descobriram que a adição de goma gelana pode evitar que a viscosidade da preparação baixe com a descarga nasal etc.

Além disso, os inventores descobriram que é possível ajustar a viscosidade da formulação acima adicionando uma força de cisalhamento externa à formulação, para preparar uma formulação com uma viscosidade comparativamente alta (por exemplo, 10000 mPa.s a 50000 mPa.s), que pode tornar possível pulverizar uniformemente e evitar completamente que a viscosidade da formulação seja baixada por meio da operação de pulverização. Além disso, surpreendentemente, foi descoberto que a viscosidade da formulação pode ser ajustada pela adição de um agente modulador de viscosidade e uma força de cisalhamento externa, de modo que o ângulo de dis-

persão da pulverização do recipiente de pulverização e a dispersão da pulverização podem ser ajustados para atender o tratamento desejado. Isto quer dizer que os presentes inventores descobriram a seguinte tendência. Com relação a uma preparação de adesivo para a mucosa, do tipo gel, na qual a viscosidade é ajustada com uma força de cisalhamento, o ângulo de dispersão de pulverização pulverizada de um recipiente de pulverização tende a ser diminuído. Por outro lado, no caso de adicionar uma força de cisalhamento, junto com um agente modulador de viscosidade, o ângulo de dispersão de pulverização pulverizada tende a ser ampliado. Usando esse princípio, é possível ajustar o ângulo de dispersão da pulverização controladamente para atender a finalidade, sem usar uma pluralidade de recipientes de pulverização. Além disso, a dispersão da pulverização pulverizada de um recipiente de pulverização tende a ficar localizada na periferia ao suar uma preparação de adesivo para mucosa, do tipo gel, ajustada apenas com um agente modulador de viscosidade, sem qualquer força de cisalhamento. Mas, graças à descoberta de que é possível pulverizar uniformemente pela adição de uma força de cisalhamento, é possível controlar a dispersão da pulverização para atender a finalidade, pelo uso desses fatores.

Além disso, embora essa preparação de adesivo para pele/mucosa, do tipo gel, seja difícil de ser pulverizada uniformemente, devido à sua viscosidade e propriedade adesiva, e, adicionalmente, é difícil pulverizar a preparação para fora do recipiente, foi descoberto que um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização, do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) pode tornar possível que seja pulverizada uma quantidade constante e aperfeiçoar acentuadamente a quantidade residual no momento da pulverização.

Especialmente, a presente preparação para pulverização nasal, usando a formulação e o sistema pode tornar possível dispersar a formulação para uma área ampla da concha nasal, quando é pulverizada na cavidade nasal, ajustando a posição do corpo para administração (o ângulo da cabeça do paciente) e o recipiente de pulverização a um ângulo eficiente.

Na prática, a presente invenção põe à disposição uma prepara-

ção adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, que compreende uma formulação de gel, que contém um ingrediente farmacêutico ativo em um material de base de gel, que contém um agente adesivo para a pele/mucosa.

5 A presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, sendo que a mucosa a ser aplicada é uma mucosa da cavidade nasal, olho, ouvido, cavidade oral, reto, vagina ou uretra; ou a pele a ser aplicada é a pele de uma mão, dedo, perna, corpo, virilha, escalpo, a área em torno do ânus ou a área em torno da genitalia. Especialmente, a presente invenção põe à disposição uma preparação
10 adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, para pulverização nasal, que compreende uma formulação de gel que contém um ingrediente farmacêutico ativo em um material de base de gel, que compreende um agente adesivo para mucosa.

15 Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, na qual o agente adesivo para a pele/mucosa compreende polímero de carbóxi vinil e/ou goma gelana. Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, acima
20 mencionada, na qual o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (w/w) a 2,0% (w/w de polímero de carbóxi vinil ou goma gelana, ou contém polímero de carbóxi vinil e goma gelana em uma quantidade total de 0,2% (w/w) a 4,0% (w/w).

Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação
25 adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, na qual o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (w/w) a 2,0% (w/w de polímero de carbóxi vinil, e a viscosidade da mesma é ajustada por adição de uma força de cisalhamento externa. A viscosidade ajustada é, em geral, de 50 mPa.s a 5000 mPa.s, de preferência, 100 mPa.s a 4000 mPa.s, de modo
30 particularmente preferido, 500 mPa.s a 3000 mPa.s, de modo especialmente preferido, 2000 mPa.s a 2500 mPa.s.

Adicionalmente, a presente invenção põe à disposição a prepa-

ração adesiva para pele/mucosa do tipo gel, acima mencionada, para pulverização nasal, que compreende 0,1% (w/w) a 2,0% (w/w) de polímero de carbóxi vinil como agente adesivo para pele/mucosa, na qual pela adição d
um agente modulador de viscosidade e uma força de cisalhamento externa,
5 a viscosidade da mesma é ajustada para produzir uma preparação comparativamente altamente viscosa (por exemplo, a viscosidade de 10000 mPa.s a 50000 mPa.s), e o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de pulverização e a dispersão de pulverização pode ser opcionalmente ajustada para atender o tratamento desejado. O inventor descobriu que o ângulo de
10 dispersão da pulverização tende a diminuir se a formulação de gel for submetida à força de cisalhamento externa. O ângulo de dispersão de pulverização diminuído pode ser ampliado adicionando um agente modulador de viscosidade, e, desse modo, o ângulo de dispersão de pulverização pode ser controlado através dos dois fatores, para atender o tratamento desejado.
15 Além disso, a força de cisalhamento externa pode fazer com que a dispersão de pulverização (que está localizada na periferia, por ajuste, apenas, com um agente modulador de viscosidade) seja uniformizada. Portanto, do ponto de vista dessa vantagem, a força de cisalhamento é útil para controlar a dispersão de pulverização desejada.

20 O agente modulador de viscosidade da invenção é selecionado, de preferência, de um grupo que consiste em cloreto de sódio, cloreto de potássio e cloreto de cálcio. A viscosidade controlador é, em geral, de 50 mPa.s a 5000 mPa.s, de preferência, 100 mPa.s a 4000 mPa.s, de modo particularmente preferido, 500 mPa.s a 3000 mPa.s, e, de modo especialmente
25 preferido, 2000 mPa.s a 2500 mPa.s.

Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, que compreende um espessante para o polímero de carbóxi vinil, que é selecionado de aminoácidos neutros ou básicos, solúveis em água, e está contido
30 no âmbito de peso de 1:0,5 a 1:3 (de preferência, 1:1 a 1:2) contra polímero de carbóxi vinil. Além disso, o espessante para polímero de carbóxi vinil é, de preferência, arginina, lisina e/ou ornitina.

Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, na qual a formulação de gel contém um ingrediente farmacêutico ativo, em uma quantidade de 0,001 - 10% (w/w) na formulação de gel.

5 Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, na qual o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado dissolvido, suspenso ou emulsificado.

10 A presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, que é colocada em um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), que está caracterizada pelo fato de que a direção de administração do recipiente de pulverização pode ser ajustada opcionalmente, a fim de pulverizar a preparação
15 sobre uma parte afetada para o tratamento, i.e., o material de base de gel pode ser pulverizado a qualquer ângulo. Especialmente, a presente invenção põe à disposição um sistema de administração que compreende a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, que é colocada em um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de
20 pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), sendo que a preparação pode ser pulverizada intranasalmente, opcionalmente ajustando o ângulo de dispersão da pulverização do recipiente de pulverização, a fim de dispersar e reter a preparação de gel em uma área ampla da cavidade nasal.

25 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual a viscosidade da formulação de gel está no âmbito entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s (de preferência, 100 mPa.s e 4000 mPa.s) e a partícula da formulação pulverizada por meio da operação de pulverização tem uma razão de retenção de viscosidade de 50% ou mais.

30 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual a viscosidade da formulação de gel é ajustada no âmbito entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s por adição de uma força de

cisalhamento externa, e a partícula da formulação pulverizada por meio da operação de pulverização tem uma razão de retenção de viscosidade de 90% ou mais.

5 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual o tamanho de partícula médio da formulação pulverizada está no âmbito de entre 10 μm e 100 μm (de preferência, entre 50 μm e 100 μm).

10 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual pela adição de uma força de cisalhamento externa (opcionalmente adicionando um agente modulador de viscosidade), a viscosidade da formulação de gel é ajustada no âmbito entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s, o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de pulverização é ajustado no âmbito de entre 10° e 70°, e a dispersão de pulverização é ajustada uniformemente em toda a periferia, a fim de atender o tratamento desejado.

15 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, caracterizado pelo fato de que a razão de retenção da formulação de gel no recipiente de pulverização não é de mais de 20% (de preferência, não mais de 15%, de modo particularmente preferido, não mais de 10%), quando a operação de pulverização foi totalmente impossível através do uso, e a quantidade da formulação de gel pulverizada no âmbito da quantidade pré-fixada de $\pm 10\%$ não é menor do que 70% (de preferência, não menor do que 80%).

25 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização pode ser ajustado para administração em qualquer um ou em todos os ângulos entre 0° e 360°. Além disso, a presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado para pulverização nasal, sendo que o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização pode ser ajustado para administração em qualquer um ou em todos os ângulos entre 45° e 180°.

A presente invenção põe à disposição o sistema de administra-

ção acima mencionado, caracterizado pelo fato de que a adição de um agente anti-séptico ou um conservante é omitida, ou o referido aditivo a ser adicionado à formulação é reduzido para 50% ou menos do nível de quantidade usual.

- 5 A presente invenção também põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual um anel para reduzir espaço inútil é colocado em um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), o corpo da válvula corredeira tem um ângulo de inclinação de 5-30° (de preferência, 15-25°) e o anel também tem o mesmo ângulo de inclinação.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

- 15 A fig. 1 mostra um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) usado no presente. O plano da metade direita do desenho mostra uma vista em corte transversal, para mostrar uma estrutura interna.

- 20 A fig. 2 mostra uma figura ampliada da parte principal na vista em corte transversal da fig. 1 do recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior). O plano da metade direita mostra um recipiente, no qual o corpo da válvula corredeira tem um determinado ângulo de inclinação (como exemplo, 20° no desenho), que é uma característica da presente invenção, enquanto o plano da metade esquerda mostra um recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior convencional.

- 25 A fig. 3 mostra alguns estados, nos quais a presente preparação para pulverização nasal é inserido na concha nasal humana (meato nasal) em diversos ângulos e administrada. Está definido como um ângulo de 0° quando a preparação de pulverização é colocada verticalmente. As figuras mostram 7 exemplos administrados em 25°, 45°, 65°, 90°, 135° e 180°.

- 30 A fig. 4 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição da viscosidade: 1000 mPa.s (ângulo de pulverização para administração: 0°).

A fig. 5 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulveri-

zada de cada recipiente de pulverização, sob a condição da viscosidade: 2000 mPa.s (ângulo de pulverização para administração: 0°).

A fig. 6 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição da viscosidade: 3600 mPa.s (ângulo de pulverização para administração: 0°).

A fig. 7 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição de ângulo de pulverização para administração: 45° (viscosidade: 2000 mPa.s).

A fig. 8 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição de ângulo de pulverização para administração: 65° (viscosidade: 2000 mPa.s).

A fig. 9 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição de ângulo de pulverização para administração: 90° (viscosidade: 2000 mPa.s).

A fig. 10 mostra a figura da dispersão de pulverização que é observada no exemplo 5, no qual a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s pela adição de 0% de cloreto de sódio e uma força de cisalhamento externa.

A fig. 11 mostra a figura da dispersão de pulverização que é observada no exemplo 6, no qual a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s pela adição de 0,125% de cloreto de sódio e uma força de cisalhamento externa.

A fig. 12 mostra a figura da dispersão de pulverização que é observada no exemplo 7, no qual a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s pela adição de 0,25% de cloreto de sódio e uma força de cisalhamento externa.

A fig. 13 mostra a figura da dispersão de pulverização que é observada no exemplo 8, no qual a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s pela adição de 0,50% de cloreto de sódio, sem uma força de cisalhamento externa.

A figura 14 mostra a variação na viscosidade do Exemplo 4 - Exemplo 10 e do exemplo comparativo pela adição de uma descarga nasal preparada.

MELHOR MODO PARA EXECUTAR A INVENÇÃO

O material de base de gel do presente apresenta um material de base que compreende um composto polimérico, solúvel em água, como agente adesivo para a mucosa, e água e/ou álcool(álcoois), que tem propriedade viscosa. O material de base de gel pode incluir um agente anti-séptico, um conservante, um agente isotônico, um regulador de pH, um agente corante etc., que são convencionalmente usados em produtos farmacêuticos.

O composto polimérico solúvel em água, que é usado como agente adesivo para a pele/mucosa (polímero adesivo) na presente invenção inclui goma arábica, alginato de sódio, alginato de propilenoglicol, polímero de carbóxi vinil, carmelose sódio, goma xantana, goma gelana, gelatina, hidroetil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, álcool polivinílico, metilcelulose etc. É possível usar uma gente adesivo ara mucosa preparado por combinação de 2 ou mais dos ingredientes acima mencionados. Além disso, a fim de (1) fazer com a presente formulação possua aderência para a pele/mucosa, (2) fazer com que a viscosidade do mesmo seja mentida ou pouco modificada pela operação de pulverização, (3) fazer com que a presente formulação chegue um local de alvo (intranasal, no caso de uso nasal), mantendo a alta viscosidade, e (4) fazer com que a presente formulação seja pulverizada, simultaneamente, em um tamanho de partícula médio de 10 - 100 μm (de preferência, 50 - 100 μm), que é suficientemente fino; um material de base de gel, que compreende polímero de carbóxi vinil ou goma gelana, ou uma combinação de polímero de carbóxi vinil e goma gelana, é usado, de preferência, como polímero adesivo. Como o material de base que compreende polímero de carbóxi vinil, pode ser usada a base de gel descrita no documento JP-B-20011069 "Spray Gel base and spray gel preparation using thereof", cujo inventor é o mesmo como o presente inventor.

Além disso, o material de base de gel pode ser controlado por (1) ajuste da viscosidade da formulação pela adição de uma força de cisalhamento externa ao polímero de carbóxi vinil, ou (2) ajuste da viscosidade da formulação pela adição de um agente modulador de viscosidade e uma

força de cisalhamento externa ao polímero de carbóxi vinil, de modo que o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de pulverização e a dispersão da pulverização podem ser ajustados para atender o tratamento desejado.

5 A operação de introduzir a força de cisalhamento pode ser realizada por meio de um método conhecido de alguém versado na técnica, no qual podem ser usados, por exemplo, um dispositivo de emulsificação do tipo giratório a alta velocidade, um dispositivo de emulsificação do tipo moinho coloidal, um dispositivo de emulsificação de alta pressão, um dispositivo
10 de emulsificação do tipo moinho de rolos, um dispositivo de emulsificação do tipo ultrassônico e um dispositivo de emulsificação do tipo membrana, como um dispositivo para dar força de cisalhamento. Especialmente, são preferidos dispositivos do tipo homo-misturador, do tipo **comb**, do tipo gerador de corrente de jato intermitente, de emulsificação do tipo giratório a alta velocidade.
15

A viscosidade a ser ajustada, nesse caso, normalmente é de 50 mPa.s a 5000 mPa.s, de preferência, de 100 mPa.s a 4000 mPa.s, de modo particularmente preferido, 500 mPa.s a 3000 mPa.s, e, de modo especialmente preferido, 2000 mPa.s a 2500 mPa.s

20 E o ângulo de dispersão de pulverização usado, nesse caso, é definido como 0°, quando a formulação de gel é pulverizada em uma linha reta do bocal de pulverização; e significa um ângulo de dispersão do ângulo 0° do qual a formulação de gel é pulverizada. E a dispersão de pulverização significa um índice que indica uniformidade da dispersão da formulação de
25 gel pulverizada. Por exemplo, é designado como „pulverizado uniformemente“, „localizado na periferia“ etc. Essa avaliação da dispersão de pulverização foi realizada por observação visual da formulação de gel que foi pulverizada em uma tábua do bocal de pulverização e depois aderida à tábua.

O polímero de carbóxi vinil que é usado como um polímero adesivo na presente invenção significa um polímero solúvel em água, obtido pela
30 polimerização com um ácido acrílico usado como ingrediente principal, e inclui um polímero convencional, por exemplo, Carbopol® (Noveon, USA) etc.

A concentração do plímero de carbóxi vinil usado na presente invenção é, em geral, de cerca de 0,1 - 2,0% (w/w). Goma gelana, que é um polissacárido produzido por um microorganismo, *Spingomonas elodea*, é usado, em geral, em pluralidade de alimentos etc. Especialmente, goma gelana de acetila baixa, cujo nome comercial é Gelrite® e assim por diante, são usadas de preferência. A concentração de goma gelana usada na presente invenção é, em geral, de cerca de 0,1 - 2,0% (w/w). Quando polímero de carbóxi vinil e goma gelana são usados simultaneamente e a formulação que contém os dois ingredientes é pulverizada e posta em contato com uma descarga nasal (muco nasal), a sensibilidade da descarga nasal (muco nasal) contra o íon da formulação é inverso, desse modo, a viscosidade da mesma é reduzida inicialmente e a formulação dispersa-se em uma ampla área da cavidade nasal, e depois a viscosidade é mantida (aumentada), para tornar possível uma longa permanência em uma cavidade nasal, o que um perfil ideal. A concentração total de polímero de carbóxi vinil e goma gelana usada na presente invenção é, em geral de 0,2 - 4,0% (w/w), e a relação de ambos é ajustada em resposta à mudança de viscosidade na ocasião em que a formulação, que inclui um medicamento ativo, é posta em contato com a descarga nasal (muco nasal).

O espessante que é usado para espessar o polímero de carbóxi vinil significa um material básico solúvel em água, que pode neutralizar-se e depois ionizar um polímero de carbóxi vinil ácido e, desse modo, ampliar estruturalmente o polímero de carbóxi vinil, para espessar o polímero de carbóxi vinil; e inclui, por exemplo, uma base inorgânica, tal como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; e uma base orgânica, tal como uma amina (por exemplo, diisopropanolamina, trietanolamina e tripropanolamina), um aminoácido (por exemplo, arginina, lisina, e ornitina); e, de preferência, arginina, lisina e ornitina. O espessante que pertence ao aminoácido acima está contido, em geral, no âmbito de peso de 1:0,5 a 1:3, de preferência, 1:1 a 1:2 contra polímero de carbóxi vinil. O pH do material básico solúvel em água, mencionado acima, pode ser ajustado para o âmbito desejado por neutralização do polímero de carbóxi vinil. O espessante pode ser usado em combi-

nação com dois ou mais dos materiais acima.

O "ingrediente farmacêutico ativo" dissolvido no material de base de gel significa, nesse caso, um agente farmacêutico que é administrado, em geral, à área de pele e/ou mucosa, por exemplo, um agente farmacêutico para tratar topicamente inflamação, alergia etc., e um agente farmacêutico do qual se espera que aja sobre todo o corpo através de absorção da mucosa, sendo exemplificados absorção percutânea e absorção nasal, mas não estão limitados aos mesmos. O ingrediente farmacêutico ativo da presente invenção, que pode ser administrado à área da pele e/ou mucosa, inclui, por exemplo, um vasoconstritor local, tal como nitrato de nafazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de oximetazolina e hidrocloreto de tamazolina; um esteróide, tal como hidrocortisona, prednisolona, acetona de triamcinolona, fosfato de dexametsona, flusolida, fosfato de betmetasona, dipropionato de beclometasona de sódio, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, furoato de fluticasona, budesonida, ciclosonida, propionato de butirato de betametasona e valerato de diflucortolona; uma droga anti-inflamatória não esteroide, tal como aspirina, ácido mefenâmico, piconol de ibuprofeno, suprofen, bufexamac, bendazac, ufenamato, diclofenac sódio, indometacina, felbinac, cetoprofeno, flurobiprofeno, naproxeno, pranoprofeno, loxoprofeno sódio, alminorprofeno, zaltoprofeno, piroxicam, meloxicam, lornoxicam, celecoxib e rofecoxib; um anti-histamínico, tal como difenhidramina, fumarato de lemeastina, hidrocloreto de triprolidina, hidrocloreto de isotifendil, tartrato de alimemazina, maleato de clorfeniramina e hidrocloreto de prometazina; um agente anti-alérgico, tal como cromolina sódio, tranilast, fumarato de cetotifeno, amlexanox, hidrocloreto de azelastina, oxatomida, hidrocloreto de levocabastina, hidrocloreto de fexofenadina, hidrocloreto de epinastina, ebatina, hidrocloreto de cetirizina, besilato e bepotastina, hidrocloreto de olopatadina, loratadina, hidrocloreto de ozagrel, sertrosdast, hidrato de pranlucast, zafirlucast, montelucast sódio e tosilato de suplatast; um agente antimicrobiano, tal como nadifloxacina, fosfato de clindamicina, levofloxacina, hidrato de hidrocloreto de pivoxil de cefcapeno, caritromicina, pivoxil de defditoreno, hidrocloreto de vancomicina, hidrato de meropenem, fomo-

xef sódio, hidrocloreto de de hexetil de cefotiamo, e orbifloxacina; uma droga
 anti-vírus de herpes, tal como ciclovir, hidrocloreto de valaciclovir e vidarabi-
 na; um agente anti-citomegalovírus, tal como ganciclovir e hdirado de sódio
 de foscarnet; um agente anti-vírus de gripe, tal como fosfato de oseltamivir e
 5 hidrato de anamivir; um agente antifúngico, tal como anfotericina B. flucona-
 zol, itraconazol, micafungin sódio, hidrocloreto de terbinafina, hidrocloreto de
 neticonazol, lanoconazol, luliconazol, liranaftato, hidrocloreto de butenafina e
 hidrocloreto de amorolfina; um agente anti-séptico, tal como pivodona-iodo,
 cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, e gluconato de corexidina; um
 10 anestésico local, tal como lidocaína e dibucaína; um agente imunossupres-
 sor, tal como ciclosporina e hidrato de tacrolimus; uma droga de vitamina D₃
 ativa, tal como tacalcitol, calcipotriol, alfacalcidol, calcitriol e maxacalcitol;
 uma droga para tratar alopecia, tal como minoxidil e cloreto de carprônio;
 uma droga para tratar úlcera da pele, tal como alantoinato de clodróxi de
 15 alumínio, tocoferil de tretinoína, bucladesina sódio, alfadex de alprostadil e
 trafermina; uma droga de vitamina B12, tal como cianocobalamina e meco-
 balamina; uma droga de vitamina K, tal como fitonadiona e menatetrenona;
 um antiplasmínico, tal como ácido ipsilon-aminocapróico e ácido tranexâmi-
 co; uma droga anti-epilética, tal como clonazepam, carbamazepina e zoni-
 20 samida; um hipnótico, tal como triazolam, brotizolam, tartratod e zolpidem,
 quasepam, ntirazepam e diazepam; um antidepressivo, tal como hidrato de
 hidrocloreto de paroxetina, etizolam, maleato de fluvoxamina, hidrocloreto de
 milcipran e hidrocloreto de imipramina; um agente anti-psicótico, tal como
 lanzapina, risperidona e fumarato de quetiapina; uma droga para tratar de-
 25 mência, tal como hidrocloreto de de donepezil e necergolina; uma droga pa-
 ra tratar mald e Parkinson, tal como apomorfina, cabergolina, mesilato de
 pergolida, mesilato de bromocriptina, hidrocloreto de amantadina e drroxido-
 pa; uma droga cerebroprotetora, tal como edaravona; um analgésico, tal co-
 mo morfina, oxicodona, fentanil, hidrocloreto de buprenorfina e tartrato de
 30 butorfanol; um auxiliar para parar de fumar, tal como nicotina; uma droga
 para tratar enxaqueca, tal como tartrato de ergotamina, sumatriptano, zolmi-
 triptano, hidrobrometo de eletriptano, benzoato de rizatriptano, naratriptano,

frovatriptano, almotriptano e avitriptano; uma vitamina, tal como cianocobalamina e mecobalamina; um hormônio esteróide sexual, tal como estradiol, estriol, progesterona e testosterona; um agente de desintoxicação de metal, tal como mesilato de deferoxamina; um antitússico/droga antitússica, tal como fosfato de codeína e hidrocloreto de isoproterenol; um antiemético, tal como hidrocloreto de ondansetrona, hidrocloreto de ramosetrona, hidrocloreto de tropisetrona, hidrocloreto de granisetrona, metoclopramida, domperidona e citratod e mosaprida; um agente anti-câncer, tal como acetato de goserelina, bicalutamida, tegafur, paclitaxel, citratod e tamoxifeno, hidrocloreto de gencitbina, doxifluridina, capecitabina, mesilato de imatinib, rituximag, gefitinib, trastuzumab, hidrato de paclitaxel e decetaxel; um agente anti-hipertensivo, tal como celexetil de candesaratana, valsartana, losartana potássio, telmisartana, olesartana medoxomil, besilato de anlodipina, nifedipina, hidrocloreto de benidipina, hidrocloreto de nicardipina, nilvadipina, azelnidipina, hidrocloreto de manidipina, hidrocloreto de diltiazem, maleato de nalapril, hidrocloreto de imidapril, hidrocloreto de temocapril, erbumina de perindopril, carvedilol, fumarato de bisoprolol, hidrocloreto de propanolol, e atenolol; uma droga para tratar disúria, tal como hidrocloreto de tamsulosina e naftpidil; uma droga anti-úlceras, tal como cimetidina, hidrocloreto de ranitidina, famotidina nizatidina; um agente cardiotônico, tal como hidrocloreto de dopamina e hidrocloreto de dobutamina; um broncodilatador, tal como hidrobrometo de fenoterol, brometo de ipratrópio e brometo de oxitrópio; um agente anti-obesidade, tal como mazindol e peptídeo YY; um agente autonômico, tal como metilsulfato de neostigmina; uma droga para tratar angina, tal como ntiroglicerina, dinitrato de isosorbida e nicrorandil; um agente antiplaqueta, tal como hidrocloreto de ticlopidina, cilostazol, hidrocloreto de sarpogrelato e beraprost sódio; uma droga antidiabética, tal como voglibose, acarbose, glimepirida, nateglinida, hidrocloreto de metformin, hidrocloreto de pioglitazona e gliclazida; uma droga redutora de lipídios, tal como pravastatina sódio, sinvastatina, fluvastatina sódio, hidrato de cálcio de atorvastatina, pravastatina cálcio, rosuvastatina cálcio e bezafibrato; uma droga anti-arrítmica, tal como hidrocloreto de pilsicainida, hidrocloreto de mexiletina e fosfato de

disopiramida; um relaxante muscular, tal como baclofeno, piracetmo, hidrocloreto de epiorisona e hidrocloreto de tizanidina; uma droga anti-reumática, tal como bucilamina, metotrexato, infliximab, fernesilatod e prednisolona e actrita, além disso, um LHRH (hormônio liberador de hormônio luteinizante) como droga de peptídeo/proteinácea; um fator liberador de hormônio de crescimento; um derivado de somatostatina, um hormônio pituitário posterior, tal como vaspressin e acetato de desmopressin; uma oxitocina; um derivado de hiriudina; uma encefalina; um derivado de ACTH (hormônio adrenocorticotrópico); um derivado de bradicinina; uma insulina; um derivado de glucagônio; um hormônio de crescimento; um hormônio liberador de hormônio de crescimento; um hormônio luteinizante; um fator de crescimento semelhante a insulina; um peptídeo relacionado ao gene de calcitonina; um derivado de peptídeo natriurético atrial; uma interferona; uma itnerleucina; uma eritropoietina; um fator estimulador de colônias de grnulócitos; um fator estimulante de colônias de macrófagos; um hormônio paratireóide; um hormônio liberador de hormônio paratireóide; uma prolactina; um hormônio liberador de tiotropina; uma angiotensina; uma calcitonina; um derivado de Gn-RH (hormônio liberador de gonadotropina), tal como acetato de leuprorelina, acetatod e buserelina e acetto de nfarelina; uma droga trombolítica, tal como tisoquinase, lteplase, monteplas, palmiteplase e nasaruplase; uma vacina, tal como vacina HA contra gripe, vacina pneumocócica, vacina contra hepatite B adsorvida recombinante. O ingrediente farmacêutico ativo pode estar contido em 0,001 - 10% (w/w), mas o teor do mesmo não está limitado. A e a formulação de gel pode conter uma pluralidade de ingredientes farmacêuticos.

Quando é usado um medicamento ativo insolúvel em água, uma formulação que contém o medicamento pode ficar turva. Mas, o medicamento ativo não está precipitado e, portanto, não há problema em usar o mesmo por meio de uma operação de pulverização normal. Pelo contrário, é preferível usar um solubilizante na formulação ou preparar a formulação com o medicamento ativo, que está previamente dissolvido em um solvente orgânico solúvel em água, quando um medicamento ativo solúvel em uma formula-

ção pode ser melhor absorvido em um local de alvo (mucosa nasal no caso de uma pulverização nasal). O solvente orgânico solúvel em água inclui um álcool baixo, tal como etanol e isopropanol; um glicol, tal como propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol e polietilenoglicol com um peso molecular de 300 - 500. Além disso, o solubilizante usado nesse caso pode ser selecionado de uma pluralidade de tensoativos, dependendo da solubilidade do medicamento ativo.

Além disso, é útil suspender um medicamento ativo por adição de um agente de suspensão apropriado. O agente de suspensão inclui, por exemplo, uma pluralidade de tensoativos, tais como éster de ácido graxo de sacarina, estearato de polioxil 40, polioxietileno (60), polioxietileno de óleo de mamona hidrogenado, polissorbato 80, monoestearato de glicerila, monoestearato de sorbitano e monopalmitato de sorbitano.

Além disso, também é útil emulsificar o material de base de gel por adição de um agente de emulsificação apropriado e, depois, adicionar um medicamento ativo ao mesmo; ou emulsificar o próprio medicamento ativo. O agente de emulsificação usado no presente pode ser selecionado de uma pluralidade de tensoativos.

O termo "mucosa", tal como usado no presente, refere-se a uma camada epitelial originada de ectoderma, coberta em uma célula epitelial; como exemplo da mesma, são exemplificados a cavidade nasal, olho, ouvido, cavidade oral, reto, vagina, genitália, uretra, ânus etc. O termo "pele", usado no presente, refere-se a uma camada que cobre a superfície do corpo; e o exemplo da mesma inclui uma camada da mão, dedo, perna, corpo, virilha, escalpo, a área em torno do ânus, a área em torno da genitália etc.

O termo "pele/mucosa", usado no presente, significa "pele e/ou mucosa", que é usado a fim de abranger um local de alvo que tem tanto pele como mucosa, tal como a área em torno do ânus ou a área em torno da genitália.

A viscosidade definida no presente pode ser medida, por exemplo, pela medição de viscosidade por viscosímetro de tubo capilar, a medição de viscosidade por viscosímetro rotativo etc., que estão descritos na Determi-

nação de Viscosidade na Farmacopéia Japonesa (capítulo dos Testes Gerais).

A viscosidade da formulação de gel usada no presente é, em geral de 50 mPa.s a 5000 mPa.s, de preferência, 100 mPa.s a 4000 mPa.s, de modo particularmente preferido, 500 mPa.s a 3000 mPa.s, e, de modo especialmente preferido, 2000 mPa.s a 2500 mPa.s.

O termo "razão de retenção de viscosidade", definido no presente, refere-se a uma quantidade da viscosidade da partícula da formulação que acabou de ser pulverizada contra a formulação de gel pulverizada previamente.

Na presente invenção, a razão de retenção de viscosidade da partícula da formulação pulverizada por meio da presente operação de pulverização é, de preferência, de 50% ou mais.

O tamanho de partícula médio da mesma na presente invenção está, de preferência, no âmbito de 10 μm a 100 μm , e, de modo particularmente preferido, no âmbito de 50 μm a 100 μm .

A "razão residual" definida no presente refere-se a uma razão da quantidade da formulação de gel que permanece no recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) no momento em que a preparação adesiva para a mucosa, do tipo gel, para gotas nasais é pulverizada e a operação de pulverização não pode ser realizada, pela quantidade total antes do uso.

A razão residual da presente invenção é, em geral, de 20% ou menos, de preferência, 15% ou menos, e de modo particularmente preferido, 10% ou menos.

A "quantidade prefixada" definida no presente refere-se a uma quantidade ou âmbito de quantidade da formulação que é pulverizada através de uma dose da pulverização nasal, que está fixada previamente. Por exemplo, quando está definido que cerca de 100 mg da formulação são pulverizados através de uma dose da operação de pulverização, a quantidade prefixada é de 100 mg.

Na presente invenção, é preferível que a formulação pulverizada

na quantidade prefixada $\pm 10\%$ é de 70% ou mais, e, de modo particularmente preferido, 80% ou mais.

5 O agente anti-séptico definido no presente inclui, mas não está limitado a, cloreto de benzalcônio e cloreto de benzetônio. O conservante inclui, mas não está limitado a, parabeno, tal como metilparabeno e propilparabeno. No presente, a quantidade usual de um aditivo significa uma quantidade de aditivo que é permitida, por exemplo, como aprovação farmacêutica, que é facilmente avaliada com a quantidade de um produto farmacêutico aprovado, uma estrutura do mesmo etc. por alguém versado na técnica.

10 O recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), usado no presente, inclui um recipiente, tal como exemplificado na figura 1 dos desenhos anexos.

15 O recipiente de pulverização é um recipiente de bomba sem ar, que é operado do seguinte modo:

remover a tampa do recipiente; e

empurrar para baixo o flange anular da bomba, que está ligado na cabeça do recipiente

20 pulverizar da saída de pulverização o conteúdo na câmara de sucção da bomba, que já foi aspirado pelo interior do recipiente, e, simultaneamente,

25 deslizar o corpo da válvula corrediça para cima, relacionando a absorção ao esvaziamento do interior do recipiente, sendo que a circunferência do corpo da válvula corrediça é preparada de tal modo que a superfície externa anular do corpo pode mover-se tal como uma vedação, entrando em contato íntimo com a superfície interna do recipiente.

30 Um recipiente de pulverização com o mecanismo acima mencionado já foi publicado como recipiente de bomba sem ar, sendo que não foi mencionado o uso para pulverização nasal (JP-A-2003-212262); porém, desejava-se reduzir espaço inútil, que não contribui em extensão máxima para a operação de pulverização, e para tornar possível substituir o ar uniformemente na câmara de sucção com uma formulação, ao carregar a câmara de

sucção, como um recipiente de pulverização (do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) para a formulação do tipo gel, tal da presente invenção. Especialmente, esperava-se que a quantidade residual no recipiente, no momento em que a formulação do tipo gel, não fluida, da presente invenção era pulverizada, seria maior do que a de uma formulação convencional, devido à sua retenção deficiente. Desse modo, os inventores aperfeiçoaram adicionalmente o recipiente de pulverização sem ar, convencional, i.e., colocando um anel para reduzir espaço inútil, tal como mostrado no plano da metade direita da figura 2, e ainda, com um determinado ângulo de inclinação no corpo da válvula corredeira, que, normalmente, é uma superfície plana. Através dos aperfeiçoamentos, os inventores descobriram que é possível remover facilmente o ar no recipiente e, ainda, praticamente remover completamente o volume morto, colocando um anel com o mesmo ângulo de inclinação, para ajustar, quase completamente, as superfícies entre o corpo da válvula corredeira e o anel no momento da pulverização. Desse modo, os presentes inventores descobriram um sistema, no qual a quantidade residual pode ser muito pequena, no momento da pulverização. Além disso, o recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), que é usado na presente invenção e tem as propriedades acima, tal como mostrado nas figuras 1 e 2, pode fornecer uma quantidade de pulverização precisa, tal como um produto farmacêutico comum. Quando o determinado ângulo de inclinação do corpo da válvula corredeira é pequeno, pode ficar mantido um espaço de ar na parte do ressalto do corpo do recipiente; enquanto, quando o ângulo é grande, pode ficar mantido um espaço de ar na parte inferior da válvula corredeira; ambos são inconvenientes. O ângulo é, de preferência, de 5 - 30°, de modo particularmente preferido, 15 - 25°.

Além disso, o recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), usado no presente, não é um sistema que absorve ar externo e, desse modo, tem uma propriedade muito útil como uma preparação farmacêutica, que é a de dificilmente sofrer contaminação por microorganismos

pelo ar externo. Portanto, o recipiente de pulverização é um sistema de administração muito útil para pulverização nasal, do ponto de vista de segurança e custo de produção, porque não é necessário usar nenhum agente anti-séptico ou conservante excessivo.

5 O ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração na invenção pode ser usado ajustando qualquer um ou todos os ângulos entre 0° e 360° . Por exemplo, a preparação pulverizável acima mencionada para pulverização nasal pode ser usada de tal modo que a posição do corpo para administração (o ângulo da cabeça do paciente) e o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração podem ser variados, tal como mostrado na figura 3 dos desenhos anexos. Isto quer dizer que a presente preparação pode ser pulverizada em qualquer um dos ângulos: i.e., em torno de 0° , que é um ângulo disponível em uma pulverização nasal convencional, 45° - 60° , que é difícil de ser pulverizado, e
10 180°, que é impossível de ser pulverizado.

Na presente invenção, ao inclinar a cabeça do paciente para trás e usar o recipiente de pulverização em um ângulo de 65° - 180° , acredita-se que a concha nasal (meato nasal) mude de uma direção paralela para a direção vertical, de modo que a formulação pode ser dispersada e aderida,
20 primeiramente, na ponta da concha nasal. E depois, a formulação capturada/aderida na concha nasal é levada para trás por meio da gravidade e movimento ciliar das células ciliadas que cobrem a mucosa, para dispersar-se em uma área ampla na concha nasal.

Portanto, o ângulo entre a posição do corpo para administração
25 e o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração podem ser ajustados em qualquer ângulo de 0° - 180° , de preferência, 45° - 180° , de modo particularmente preferido, 65° - 180° , de modo especialmente preferido, em torno de 135° , no qual a concha nasal (meato nasal) é posto em uma direção vertical, e é especialmente vantajoso dispersar em uma área ampla da concha nasal. A posição do corpo pode ser selecionada da
30 posição em pé, posição sentada, posição deitada sobre as costas, deitada sobre o lado etc., i.e., qualquer posição está disponível. A preparação para

pulverização nasal da invenção pode ser usada em qualquer ângulo de pulverização para administração.

EXEMPLO

Doravante, a invenção é ilustrada com base em exemplos e experiências, mas não está limitada aos mesmos. Algumas preparações da presente invenção, que foram formuladas com um ingrediente farmacêutico ativo efetivo, foram mostradas na parte final do presente como exemplos de preparação, enquanto para alguns testes físicoquímicos, foram preparados os seguintes 9 tipos de preparações adesivas para pele/mucosa do tipo gel, cada qual com uma viscosidade diferente, com alguns ingredientes mencionados abaixo, sem qualquer ingrediente farmacêutico ativo, e submetidas aos seguintes testes físicoquímicos.

Nos exemplos e experiências abaixo, cada viscosidade foi medida a 20°C com um viscosímetro do tipo C.

Os exemplos 1 - 3 são formulações de gel que são preparadas por adição da mesma quantidade de cloreto de sódio como agente modulador de viscosidade a cada formulação, sem usar uma força de cisalhamento, que têm viscosidades, em cada caso, de 1000, 2000 e 3000 mPa.s. (As viscosidades dos exemplos 1 - 3, que são preparados em adicionar cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade são, em cada caso, de 31000 mPa.s, 35000 mPa.s, e 36000 mPa.s.)

Os exemplos 4 - 7 são formulações de gel que são preparadas com uma força de cisalhamento. Aos exemplos 6 e 7 é adicionado, ainda, cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade, junto com uma força de cisalhamento. Cada viscosidade dos exemplos 4 - 7 é ajustada para 2500 mPa.s. (A viscosidade do exemplo 4, que é preparado sem usar qualquer força de cisalhamento é de 23000 mPa.s. A viscosidade do exemplo 5 é preparada sem uso de qualquer força de cisalhamento e as viscosidades do exemplo 6 e exemplo 7, que são preparadas sem usar cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade e nenhuma força de cisalhamento são todas de 34000 mPa.s.)

O exemplo 8 é uma formulação com a mesma composição dos

exemplos 4 - 7, sendo que a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s, com um agente modulador de viscosidade, sem qualquer força de cisalhamento. (A viscosidade do exemplo 8, que é preparado sem adição de cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade, é de 34000 mPa.s.)

- 5 Um exemplo comparativo de como uma formulação de controle dos exemplos 4 - 8 foi preparada sem usar qualquer agente modulador de viscosidade nem qualquer força de cisalhamento externa, sendo que a viscosidade era de 2500 mPa.s.

Ingredientes	Quantidade (% (w/w))		
	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3
polímero de carbóxi vinil	0,42	0,53	0,56
L-arginina	0,74	0,95	1,0
edetatodissódico	0,05	0,05	0,05
polissorbato 80	0,1	0,1	0,1
glicerina concentrada	1,0	1,0	1,0
cloreto de sódio	0,5	0,5	0,5
água purificada	97,19	96,87	96,79
Total	100%	100%	100%
Viscosidade detectada	1000 mPa's	2000 mPa's	3600 mPa's

Ingredientes	Quantidade (% (w/w))					
	Exemplo 4	Exemplo 5	Exemplo 6	Exemplo 7	Exemplo 8	Ex. Comp. 9
polímero de carbóxi vinil	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,085
L-arginina	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	0,17
cloreto de sódio	-	-	0,125	0,25	0,5	-
água purificada	99,25	98,5	98,375	98,25	98,0	99,745
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Viscosidade detectada	Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).				2500 mPa's	2500 mPa's

Os recipientes usados para os testes são os seguintes recipientes

tes de pulverização, que podem pulverizar cerca de 100 mg em uma operação.

Recipiente da presente invenção: um recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) (bomba para pulverizar 100 mg, quantidade carregada: 5 g).

Recipiente de controle (1): um recipiente de pulverização de uma preparação comercial, que tem uma estrutura dupla, sendo que a estrutura interna está na forma de um pilão, caracterizado por minimizar a quantidade remanescente no recipiente (bomba de 100 mg, quantidade carregada: 5 g).

Recipiente de controle (2): um recipiente de pulverização convencional (bomba de 100 mg, quantidade carregada: 5 g).

Testes para a quantidade remanescente no recipiente, quantidade pulverizada dentro de um âmbito prefixado e frequência de pulverização

Cerca de 5,0 g de cada formulação do Exemplo 1 - Exemplo 8 foram pesados exatamente e carregados nos três tipos de recipientes de pulverização: recipiente da invenção, recipiente de controle (1) e recipiente de controle (2), que foram pesados previamente no estado vazio. Os recipientes foram inclinados a um ângulo entre 0° - 180° mostrado nas tabelas 1 e 2. A quantidade de pulverização de cada ativação da operação de pulverização foi medida calculando a diferença de peso entre antes e depois da ativação, e a medição foi repetida até a formulação ter sido descarregada quase completamente. A Tabela 1 mostra o resultado usando o recipiente da invenção, e a Tabela 2 mostra o mesmo usando os recipientes de controle.

Além disso, como uma distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização, foram calculados

o remanescente (%) no recipiente, no momento em que a operação de pulverização com a bomba se torna impossível,

"formulação (%) pulverizada dentro de 100 ± 10 mg", que significa a razão da quantidade cumulativa da formulação pulverizada no âmbito da quantidade prefixada ($100 \text{ mg} \pm 10 \%$), pela quantidade total da formulação, e

"formulação (%) pulverizada fora de 100 ± 10 mg", que significa a razão da formulação pulverizada fora do âmbito, usando as seguintes fórmulas. Os resultados também são mostrados nas Tabelas 1 e 2.

5 Remanescente no recipiente (%) = $\frac{\text{remanescente no recipiente (g)}}{\text{quantidade de carga inicial (g)}} \times 100$

Formulação (%) pulverizada dentro de 100 ± 10 mg = $\frac{\text{A quantidade cumulativa (g) da formulação pulverizada no âmbito de } 100 \pm 10 \text{ mg}}{\text{quantidade de carga inicial (g)}} \times 100$

10 Formulação (%) pulverizada fora de 100 ± 10 mg = $\frac{\text{A quantidade cumulativa (g) da formulação pulverizada fora do âmbito de } 100 \pm 10 \text{ mg}}{\text{quantidade de carga inicial (g)}} \times 100$

Além disso, é mostrada nas mesmas a frequência das ativações, que podem ser pulverizadas no âmbito de 100 ± 10 mg.

Tabela 1: Resultados de teste usando o recipiente da invenção

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas pulverizadas dentro de 100 $\pm$ 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 $\pm$ 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 $\pm$ 10 mg	
Recipiente da invenção	0°	Exemplo 1	1000	7,1	87,8	5,1	44
		Exemplo 2	2000	7,2	87,6	5,2	44
		Exemplo 3	3600	7,3	87,7	5,0	44
		Exemplo 4	2500	7,1	87,9	5,0	44
		Exemplo 5	2500	7,2	87,7	5,1	44
		Exemplo 6	2500	7,2	87,8	5,0	45
		Exemplo 7	2500	7,2	87,6	5,2	44
		Exemplo 8	2500	7,1	87,9	5,0	45
	25°	Exemplo 2	2000	-	-	-	-
		Exemplo 7	2500	7,1	87,8	5,1	45
	45°	Exemplo 2	2000	7,1	87,7	5,2	44
		Exemplo 7	2500	7,2	87,6	5,2	44
	65°	Exemplo 2	2000	7,1	87,4	5,5	44
		Exemplo 7	2500	7,1	87,7	5,2	45

Continuação

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
	90°	Exemplo 2	2000	7,1	87,8	5,1	44
		Exemplo 7	2500	7,2	87,5	5,3	44
	180°	Exemplo 2	2000	7,1	87,7	5,2	44
		Exemplo 7	2500	7,2	87,8	5,0	45

Tabela 2: Resultados de teste usando o recipiente de controle (1) e o recipiente de controle (2)

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente de controle (1)	0°	Exemplo 1	1000	24,4	65,4	10,2	33
		Exemplo 2	2000	27,7	61,0	11,3	31
		Exemplo 3	3600	31,3	54,7	14,0	28
		Exemplo 4	2500	26,2	62,1	11,7	32
		Exemplo 5	2500	28,1	59,7	12,2	30
		Exemplo 6	2500	27,3	60,0	12,7	30
		Exemplo 7	2500	28,4	58,4	13,2	30
		Exemplo 8	2500	28,0	59,7	12,3	30

Continuação

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativa-gões pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente de controle (2)	0°	Exemplo 1	1000	28,5	55,1	16,4	28
		Exemplo 2	2000	32,8	47,2	20,0	24
		Exemplo 3	3600	38,6	39,2	22,2	20
		Exemplo 4	2500	30,9	50,5	18,6	26
		Exemplo 5	2500	31,6	49,2	19,2	25
		Exemplo 6	2500	31,8	48,1	20,1	24
		Exemplo 7	2500	32,7	47,3	20,1	24
		Exemplo 8	2500	34,5	46,8	18,7	24

Quando é usado o presente sistema usando o recipiente da presente invenção, a razão de distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização, pode ser quase constante, mesmo se a formulação for altamente viscosa, i.e., é quase constante, sem ser afetada pela viscosidade ou pelo ângulo de pulverização para administração. Os resultados mostraram que a quantidade remanescente no recipiente era baixa (cerca de 7,1%), e a quantidade de formulação pulverizada dentro do âmbito prefixado era alta (cerca de 87,7%). Por outro lado, ao usar o recipiente de controle (1) e o recipiente de controle (2), a razão de distribuição foi afetada pela viscosidade, tal como mostrado na tabela 2 abaixo, i.e., a quantidade remanescente nos recipientes aumentar e a quantidade de formulação pulverizada dentro do âmbito prefixado diminui, à medida que a viscosidade aumentava.

A seguir, os resultados mostrados na Tabela 1 e Tabela 2 acima foram reconstituídos classificando os resultados na base do ângulo de pulverização para administração e do tipo das preparações, e os resultados reconstituídos são mostrados na Tabela 3 - Tabela 8.

Os resultados quando o ângulo de pulverização para administração é 0°, estão resumidos na tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5, que estão classificados na base de cada viscosidade e cada recipiente de pulverização. Os resultados mostraram que o presente sistema, usando o recipiente da invenção, é muito útil. Além disso, a Figura 4, Figura 5 e Figura 6 mostram gráficos na base dos resultados na Tabela 3 - Tabela 5, mostram a relação entre a viscosidade e a estabilidade com relação à quantidade pulverização, comparando entre cada recipiente de pulverização. Esses gráficos também mostram que o presente sistema é útil.

Tabela 3: Razão de distribuição (%) da formulação, depois de pulverização com uma viscosidade de (1000 mPa.s) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas-póes pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	0°	Exemplo 1	1000	7,1	87,8	5,1	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 1	1000	24,4	65,4	10,2	33
Recipiente de controle (2)		Exemplo 1	1000	28,5	55,1	16,4	28

Tabela 4: Razão de distribuição (%) da formulação, depois de pulverização com uma viscosidade de (2000 mPa.s) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	0°	Exemplo 2	2000	7,2	87,6	5,2	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 2	2000	27,7	61,0	11,3	31
Recipiente de controle (2)		Exemplo 2	2000	32,8	47,2	20,0	24

Tabela 5: Razão de distribuição (%) da formulação, depois de pulverização com uma viscosidade de (3600 mPa.s) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	0°	Exemplo 3	3600	7,3	87,7	5,0	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 3	3600	31,3	54,7	14,0	28
Recipiente de controle (2)		Exemplo 3	3600	38,6	39,2	22,2	20

Além disso, os resultados da distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização, sendo que o Exemplo 2 ou o Exemplo 7 é selecionado como um conteúdo da preparação, estão resumidos na Tabela 6 - Tabela 11, que são classificados na base de cada ângulo de pulverização para administração e cada recipiente de pulverização. Os resultados mostraram que o presente sistema, usando o recipiente da invenção, tem uma quantidade residual baixa e possibilita uma pulverização muito estável, em qualquer ângulo de pulverização. Além disso, a Figura 7 - Figura 9, que apresentam gráficos na base dos resultados na Tabela 6 - Tabela 8, mostram a relação entre o ângulo de pulverização para administração e a estabilidade com referência à quantidade pulverizada, comparando entre cada recipiente de pulverização. Esses gráficos mostram que apenas o sistema da presente invenção é capaz de ser usado em um ângulo de pulverização de 65° ou 90°.

Tabela 6: Razão de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, com uma viscosidade (2000 mPa.s) e um ângulo de pulverização (45°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativa-gões pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	45°	Exemplo 2	2000	7,1	87,7	5,2	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 2	2000	35,7	48,5	15,8	25
Recipiente de controle (2)		Exemplo 2	2000	40,3	34,3	25,4	18

Tabela 7: Razão de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, com uma viscosidade (2000 mPa.s) e um ângulo de pulverização (65°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização		
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg
Recipiente da invenção	65°	Exemplo 2	2000	7,1	87,4	5,5
Recipiente de controle (1)		Exemplo 2	2000	60,7	9,4	29,9
Recipiente de controle (2)		Exemplo 2	2000	72,8	0,0	27,2
						Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
						44
						5
						0

Tabela 8: Razão de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, com uma viscosidade (2000 mPa.s) e um ângulo de pulverização (90°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização		
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg
Recipiente da invenção	90°	Exemplo 2	2000	7,1	87,8	5,1
Recipiente de controle (1)		Exemplo 2	2000	70,7	0,0	29,3
Recipiente de controle (2)		Exemplo 2	2000	81,4	0,0	18,6
						Contagem de ativas-póes pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
						44
						0
						0

Tabela 9: Razão de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, com uma viscosidade (2500 mPa.s) e um ângulo de pulverização (45°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	45°	Exemplo 7	2500	7,1	87,9	5,0	45
Recipiente de controle (1)		Exemplo 7	2500	36,1	46,8	17,1	24
Recipiente de controle (2)		Exemplo 7	2500	47,2	30,5	22,3	15

Tabela 10: Razão de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, com uma viscosidade (2500 mPa.s) e um ângulo de pulverização (65°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas-póes pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	65°	Exemplo 7	2500	7,2	87,5	5,3	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 7	2500	62,9	8,1	29,0	4
Recipiente de controle (2)		Exemplo 7	2500	79,2	0,0	20,8	0

Tabela 11: Razão de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, com uma viscosidade (2500 mPa.s) e um ângulo de pulverização (90°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	90°	Exemplo 7	2500	7,1	87,8	5,1	45
Recipiente de controle (1)		Exemplo 7	2500	77,5	0,0	22,5	0
Recipiente de controle (2)		Exemplo 7	2500	84,5	0,0	15,5	0

Comparação do tamanho de partícula médio

- 5 Cada tamanho de partícula médio das preparações adesivas para pele/mucosa do tipo gel da presente invenção e outras preparações adesivas para pele/mucosa do tipo gel, que foram pulverizadas, foi medido com um analisador de tamanho de partícula (Tabela 12). Os recipientes usados no presente eram todos o mesmo recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior).

- 10 Foi constatado que a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel pulverizada da presente invenção tem um tamanho de partícula pequeno, especialmente, um tamanho de partícula ideal (50 - 100 μm) como uma preparação de droga para administração intranasal, embora seja altamente viscosa.

Tabela 12: comparação do tamanho de partícula médio de cada formulação

Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração	Tamanho de partícula médio (μm)
Exemplo 1	1000	0°	74,8
Exemplo 2	2000	0°	75,3
Exemplo 3	3600	0°	87,5
Exemplo 4	2500	0°	71,1
Exemplo 5	2500	0°	233,4
Exemplo 6	2500	0°	69,8
Exemplo 7	2500	0°	66,6
Exemplo 8	2500	0°	77,3
Exemplo comparativo	2500	0°	77,5
hidroxipropilcelulose	1000	0°	294,1
hidroxipropilcelulose	2000	0°	531,6
carmelose sódio	400	0°	88,4
carmelose sódio	1000	0°	192,5
carmelose sódio	2000	0°	254,9

- 15 Comparação de viscosidade rtida através da operação de pulverização

Cada viscosidade da preparação adesiva para pele/mucosa to

- tipo gel da presente invenção da presente invenção e outra preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, antes/depois do momento de pulverização, foi medida e a variação devido à pulverização foi comparada uma com a outra (Tabela 13). Os recipientes usados no presente eram todos o mesmo
- 5 recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior). Foi constatado que apenas a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel da presente invenção apresenta uma taxa de retenção de viscosidade muito alta. Especialmente, nos Exemplos 4 - 7, que foram preparados por adição de uma
- 10 força de cisalhamento, para ajustar a viscosidade, não houve variação da viscosidade antes/depois do momento de pulverização, e era uma taxa de retenção de viscosidade muito alta.

Tabela 13: Comparação da viscosidade retida através da operação de pulverização

Formulação	Viscosidade antes da pulverização (mPa.s)	Viscosidade depois da pulverização (mPa.s)	Taxa de retenção de viscosidade (%)
Exemplo 1	1000	850	85.0
Exemplo 2	2000	1750	87.5
Exemplo 3	3600	3200	88.9
Exemplo 4	2500	2500	100.0
Exemplo 5	2500	2500	100.0
Exemplo 6	2500	2500	100.0
Exemplo 7	2500	2500	100.0
Exemplo 8	2500	2180	87.2
Exemplo comparativo	2500	1010	40.4
hidroxipropilcelulose	1000	55	5.5
hidroxipropilcelulose	2000	120	6.0
carmelose sódio	400	1	0.3
carmelose sódio	1000	18	1.8
carmelose sódio	2000	75	3.8

- 15 Comparação do ângulo de dispersão de pulverização e dispersão de pulverização através da operação de pulverização

Usando cada uma das preparações adesivas para pele/mucosa

do tipo gel preparadas acima, que têm viscosidades diferentes e são preparadas por meio de processos diferentes, foram medidos o ângulo de dispersão e a dispersão de pulverização das mesmas e comparadas uma com a outra (Tabela 14). Os recipientes usados no presente são todos o mesmo
5 recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior).

Cada ângulo de dispersão de pulverização não foi afetado pela diferença de cada viscosidade (veja, por exemplo, a comparação entre os Exemplos 1 - 3). Nos Exemplos 4 - 7, que eram preparações adesivas para
10 pele/mucosa do tipo gel, preparadas por adição de uma força de cisalhamento para ajustar a viscosidade, cada ângulo de dispersão de pulverização apresentou tendência a estreitar-se. Entre esses exemplos, o Exemplo 6 e o Exemplo 7, que compreendem cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade, apresentaram tendência para apresentar um ângulo de dis-
15 persão de pulverização maior, comparado com o Exemplo 5, que não compreendeu cloreto de sódio.

Além disso, cada dispersão de pulverização também foi afetada pela adição de uma força de cisalhamento. Isto quer dizer, foi constatado que nos Exemplos 1 - 3 e Exemplo 8, ao quais não foi adicionada uma força
20 de cisalhamento, cada dispersão de pulverização foi localizada na periferia, enquanto nos Exemplos 4 - 7, aos quais foi adicionada uma força de cisalhamento, cada dispersão de pulverização era uniforme (veja Figuras 10 - 13).

Dessas descobertas, a preparação adesiva para pele/mucosa do
25 tipo gel da presente invenção pode ser controlada por ajuste da viscosidade adicionando um agente modulador de viscosidade e uma força de cisalhamento externa, de modo que o ângulo de dispersão de pulverização de um recipiente de pulverização, e a dispersão de pulverização podem atender uma finalidade. Por exemplo, quando o ingrediente farmacêutico ativo é um
30 composto iônico e está em um estado de solução, é possível ajustar o ângulo de dispersão de pulverização de um recipiente de pulverização e uniformizar a dispersão de pulverização adicionando apenas uma força de cisalha-

mento externa, uma vez que o ingrediente funciona como um agente modulador de viscosidade.

Tabela 14: Comparação do ângulo de dispersão de pulverização e dispersão de pulverização através da operação de pulverização

Formulação	Ângulo de dispersão de pulverização	Dispersão de pulverização	
		Resultado	Figura de referência
Exemplo 1	57,8	localizado na periferia	-
Exemplo 2	57,3	localizado na periferia	-
Exemplo 3	56,0	localizado na periferia	-
Exemplo 4	46,4	pulverizado uniformemente	-
Exemplo 5	18,8	pulverizado uniformemente	Fig. 10
Exemplo 6	40,5	pulverizado uniformemente	Fig. 11
Exemplo 7	45,5	pulverizado uniformemente	Fig. 12
Exemplo 8	57,5	localizado na periferia	Fig. 13

5 Comparação da viscosidade da formulação variada com descarga nasal preparada

Usando os seguintes ingredientes, foram preparadas preparações adesivas para pele/mucosa do tipo gel, compreendendo goma gelana. As preparações acima, Exemplo 5 - Exemplo 8, e o exemplo comparativo foram submetidas a um teste de comparação sobre a variação de viscosidade usando uma descarga nasal preparada (a composição é mostrada abaixo).

15 A descarga nasal preparada é uma preparação líquida, que compreende íons similares e concentração similar à descarga nasal humana. A descarga nasal preparada foi adicionada a cada uma das preparações e a mistura foi feita para ser uniformizada. Depois de cerca de 5 minutos, cada viscosidade foi medida. (quantidade da descarga nasal preparada adicionada foi mostrada como uma quantidade adicionada a 10 g de cada preparação).

Ingredientes	Quantidade (% (w/w))	
	Exemplo 9	Exemplo 10
polímero de carbóxi vinil	0,15	0,35
goma gelana	0,15	0,15
L-arginina	0,30	0,70
cloreto de sódio	—	0,27
água purificada	99,40	98,53
Total	100 %	100 %
Viscosidade detectada	2500 mPa·s	2500 mPa·s

[Composição da descarga nasal preparada]

NaCl	6,81 g
KCl	1,91 g
CaCl ₂ .2H ₂ O	0,59 g
MgCl ₂ .6H ₂ O	0,13 g
Total	1000 ml

A "descarga nasal preparada" acima é preparada com base na composição descrita no documento Japanese Society for Public Health (Mori SABURI, et al., Vol. 39, No. 6 P341-346, 1992).

- 5 A variação na viscosidade de cada preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel da presente invenção pela adição de uma descarga nasal preparada é mostrada na figura 14. Todos os recipientes usados no teste eram o mesmo recipiente de pulverização para uma formulação de gel
- 10 ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior). No Exemplo comparativo, no qual a viscosidade não foi ajustada por adição de um agente modulador de viscosidade ou de uma força de cisalhamento externa, foi observado que a viscosidade foi acentuadamente diminuída pela adição da descarga nasal preparada. Por outro lado, nos Exemplos 4 - 10, nos quais a viscosidade foi ajustada com um dos tratamentos acima
- 15 mencionados, a redução da viscosidade pôde ser cessada em um alto grau. Especialmente, deve ser observado que os Exemplos 9 e 10, que contêm goma gelana, eram mais resistentes a ser afetados pela mudança de viscosidade, aumentando a descarga nasal preparada, adicionada, do que os outros Exemplos, que não contêm goma gelana.

Comparação de estabilidade contra microorganismos

0,2% de solução de goma gelana foram esterilizados por calor, para ser um componente da preparação. O recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) e o recipiente de controle (2), que foram esterilizados por EOG, foram carregados com 5 g do conteúdo. 2,5 g do conteúdo foram pulverizados de cada recipiente, até que a quantidade remanescente do conteúdo em cada recipiente fosse de 50%, e cada recipiente foi armazenado em uma incubadora a 37°C ou à temperatura ambiente. Cada quantidade de microorganismos foi observada ao longo do tempo e a estabilidade de cada recipiente contra microorganismos foi comparada uma com a outra (Tabela 15). Foi constatado que a estabilidade contra microorganismos usando o recipiente de pulverização para uma formulação de gel da presente invenção é superior à do recipiente convencional para pulverização nasal.

15 Tabela 15: Comparação da estabilidade contra microorganismos

Formulação	Recipiente	Na incubadora a 37°C	À temperatura ambiente
0,2% de solução de goma gelana	Recipiente da invenção	Nenhuma mudança ao longo do tempo	Nenhuma mudança ao longo do tempo
0,2% de solução de goma gelana	Recipiente de controle (2)	Uma colônia de microorganismos foi observada visualmente depois de 3 semanas	Uma colônia de microorganismos foi observada visualmente depois de 7 semanas

Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina

A preparação preparada por adição de sódio de sacarina (com sabor doce) à formulação do Exemplo 2, sendo que a concentração de sódio de sacarina é de 0,5%, e solução de sódio de sacarina de 0,5% foi administrada nasalmente (uma ativação em cada uma das duas narinas, total 200 mg) a três indivíduos (3 indivíduos: A, B, C) em uma pluralidade de ângulos, usando o recipiente de pulverização nasal para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior, equipada com uma bomba, que pode ser pulverizada em 100 mg por uma

ativação. A um determinado período depois da administração, a cabeça de cada indivíduo foi colocada em posição vertical. O tempo necessário da administração até o tempo em que o indivíduo começa a sentir o sabor doce em cada este foi registrado e um comparado com o outro (Tabela 16 - Tabela 19). Em todos os casos, a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel do Exemplo 2 necessitou de até mesmo mais tempo do que a solução do tipo não-gel normal para que cada indivíduo começasse a sentir o sabor doce, portanto, foi constatado que a retenção da preparação do tipo gel era suficientemente alta.

10 Tabela 16: Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina

(Caso em que a cabeça foi colocada em uma direção vertical, imediatamente após a administração)

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
0°	A	32 min 10 sec	Média	A	3 min 15 sec	Média
	B	37 min 30 sec	37 min 12 sec	B	4 min 30 sec	4 min 22 sec
	C	41 min 55 sec		C	5 min 20 sec	
25°	A	29 min 45 sec	Média	A	5 min 10 sec	Média
	B	39 min 45 sec	35 min 57 sec	B	3 min 35 sec	3 min 37 sec
	C	38 min 20 sec		C	2 min 05 sec	
45°	A	28 min 20 sec	Média	A	4 min 15 sec	Média
	B	36 min 35 sec	34 min 40 sec	B	2 min 30 sec	3 min 22 sec
	C	39 min 05 sec		C	3 min 20 sec	

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
65°	A	31 min 15 sec	Média	A	2 min 20 sec	Média
	B	35 min 05 sec	35 min 58 sec	B	1 min 45 sec	1 min 48 sec
	C	41 min 35 sec		C	1 min 20 sec	
90°	A	33 min 25 sec	Média	A	45 sec	Média
	B	39 min 25 sec	39 min 35 sec	B	15 sec	23 sec
	C	45 min 55 sec		C	10 sec	

Tabela 17: Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina

(Caso em que a cabeça foi colocada em uma direção vertical, 15 segundos

5 após a administração)

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
65°	A	36 min 05 sec	Média	A	55 sec	Média
	B	39 min 05 sec	39 min 50 sec	B	1 min 15 sec	1 min 02 sec
	C	44 min 20 sec		C	55 sec	
90°	A	42 min 20 sec	Média	A	15 sec	Média
	B	33 min 10 sec	38 min 07 sec	B	10 sec	12 sec
	C	38 min 50 sec		C	5 sec	

Tabela 18: Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina

(Caso em que a cabeça foi colocada em uma direção vertical, 30 segundos após a administração)

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
65°	A	35 min 10 sec	Média	A	55 sec	Média
	B	40 min 55 sec	38 min 37 sec	B	15 sec	27 sec
	C	39 min 45 sec		C	10 sec	
90°	A	42 min 30 sec	Média	A	5 sec	Média
	B	35 min 45 sec	40 min 22 sec	B	10 sec	7 sec
	C	42 min 50 sec		C	5 sec	

5 Tabela 19: Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina

(Caso da administração em posição deitada sobre as costas (135°) e mantendo a posição por 5 minutos)

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
135°	A	45 min 05 sec	Média	A	5 sec	Média
	B	29 min 50 sec	36 min 42 sec	B	5 sec	5 sec
	C	35 min 10 sec		C	5 sec	

Exemplo de preparação 01 (Exemplo 11): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo oximetazolina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	hidrocloreto de oximetazolina	0,05
5	polímero de carbóxi vinil	0,40
	L-arginina	0,30
	cloreto de benzalcônio	0,01
	água purificada	99,24
	Total	100%
10	Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 1000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).	

Exemplo de preparação 02 (Exemplo 12): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo tetrahidrozolina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	hidrocloreto de tetrahidrozolina	0,10
	maleato de clorofeniramina	0,50
	lidocaína	0,30
20	glicirrizinato dipotássico	0,20
	cloreto de benzentônio	0,01
	polímero de carbóxi vinil	0,55
	L-arginina	0,35
	hidróxido de sódio	0,05
25	macrogol 400	3,00
	água purificada	94,94
	Total	100%
30	Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).	

Exemplo de preparação 03 (Exemplo 13): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo propionato de fluticasona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	propionato de fluticasona	0,51
5	polímero de carbóxi vinil	0,53
	L-arginina	0,95
	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	2,00
	cloreto de sódio	0,125
10	água purificada	95,785
	Total	100%

- Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2200 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo
- 15 gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 04 (Exemplo 14): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo propionato de fluticasona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	propionato de fluticasona	0,51
20	polímero de carbóxi vinil	0,35
	goma gelana	0,15
	L-arginina	0,55
	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	1,00
25	cloreto de sódio	0,25
	água purificada	97,09
	Total	100%

Exemplo de preparação 05 (Exemplo 15): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo furoato de mometasona

30	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	furoato de mometasona	0,50
	polímero de carbóxi vinil	0,56

	L-arginina	1,00
	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	2,00
	cloreto de sódio	0,25
5	água purificada	95,59
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 06 (Exemplo 16): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo insulina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	insulina	0,1887
15	polímero de carbóxi vinil	0,30
	L-arginina	0,55
	glicerina concentrada	1,00
	cloreto de sódio	0,125
	água purificada	97,8363
20	Total	100%

A insulina é misturada em 10 partes de água purificada em peso. Enquanto isso, os outros ingredientes são misturados e a viscosidade da mistura é ajustada pelo meio tal como mencionado abaixo, e depois a solução de insulina é adicionada à mistura e a mistura resultante é agitada para ficar uniforme.

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 750 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 07 (Exemplo 17): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo levocabastina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	hidrocloreto de levocabastina	0,027
5	polímero de carbóxi vinil	0,50
	L-arginina	1,05
	éster de ácido graxo de sacarina	0,10
	glicerina concentrada	2,00
	cloreto de sódio	0,125
10	água purificada	96,198
	Total	100%

- Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2700 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 08 (Exemplo 18): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo cromolina sódio

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	cromolina sódio	1,00
20	maleato de clorfeniramina	0,25
	hidrocloreto de nafazolina	0,025
	polímero de carbóxi vinil	0,65
	L-arginina	0,65
	cloreto de sódio	0,05
25	edetato dissódico	0,10
	cloreto de benzalcônio	0,01
	água purificada	97,265
	Total	100%

- Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 09 (Exemplo 19): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo fentanila

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	citrato de fentanila	0,157
5	polímero de carbóxi vinil	0,55
	L-arginina	0,50
	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	1,00
	cloreto de benzalcônio	0,01
10	cloreto de sódio	0,125
	água purificada	97,558
	Total	100%

- Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 10 (Exemplo 20): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo fentanila

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
20	citrato de fentanila	0,157
	polímero de carbóxi vinil	0,175
	goma gelana	0,175
	L-arginina	0,155
	polissorbato 80	0,10
25	glicerina concentrada	1,00
	cloreto de benzalcônio	0,01
	água purificada	98,228
	Total	100%

- Exemplo de preparação 11 (Exemplo 21): Formulação de droga aplicável à cavidade nasal, compreendendo fentanila

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	citrato de fentanila	0,628
	polímero de carbóxi vinil	0,55
	L-arginina	0,50
5	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	1,00
	cloreto de benzalcônio	0,01
	água purificada	97,212
	Total	100%
10	Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).	
	<u>Exemplo de preparação 12 (Exemplo 22): Formulação de droga aplicável à</u>	
15	<u>cavidade nasal, compreendendo sumatriptano</u>	
	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	sumatriptano	2,00
	polímero de carbóxi vinil	0,50
	L-arginina	0,50
20	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	1,00
	cloreto de benzalcônio	0,01
	água purificada	95,89
	Total	100%
25	Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).	
	<u>Exemplo de preparação 13 (Exemplo 23): Formulação de droga aplicável à</u>	
30	<u>cavidade nasal, compreendendo buserelina</u>	

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
acetato de buserelina	0,1575
polímero de carbóxi vinil	0,50
L-arginina	0,45
5 cloreto de sódio	0,25
glicerina concentrada	1,50
cloreto de benzalcônio	0,01
água purificada	97,1325
Total	100%

10 Acetato de buserelina é misturado em 10 partes de água purificada em peso. Enquanto isso, os outros ingredientes são misturados e a viscosidade da mistura é ajustada pelo meio tal como mencionado abaixo, e depois a solução de acetato de buserelina é adicionada à mistura e a mistura resultante é agitada para ficar uniforme.

15 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 1500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 14 (Exemplo 24): Formulação de droga aplicável à

20 cavidade nasal, compreendendo desmopressina

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
acetato de desmopressina	0,01
polímero de carbóxi vinil	0,50
L-arginina	0,40
25 cloreto de sódio	0,125
glicerina concentrada	1,50
cloreto de benzalcônio	0,01
água purificada	97,455
Total	100%

30 Acetato de desmopressina é misturado em 10 partes de água purificada em peso. Enquanto isso, os outros ingredientes são misturados e a viscosidade da mistura é ajustada pelo meio tal como mencionado abaixo,

e depois a solução de acetato de desmopressina é adicionada à mistura e a mistura resultante é agitada para ficar uniforme.

- 5 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 15 (Exemplo 25): Formulação de droga aplicável à pele, compreendendo loxoprofeno sódio

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
10	loxoprofeno sódio	1,134
	polímero de carbóxi vinil	1,00
	trietanolamina	1,30
	etanol	20,00
	1,3-butilenoglicol	5,00
15	água purificada	71,566
	Total	100%

- 20 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 16 (Exemplo 26): Formulação de droga aplicável à pele, compreendendo loxoprofeno sódio

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	loxoprofeno sódio	1,134
25	N-metil-2-pirrolidona	2,50
	polímero de carbóxi vinil	1,00
	octildodecanol	1,00
	estearato de polioxil 40	1,00
	monoestearato de glicerila	1,00
30	hidróxido de sódio	0,40
	1,3-butilenoglicol	5,00
	água purificada	77,966

Total 100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 17 (Exemplo 27): Formulação de droga aplicável à pele, compreendendo maleato de clorfeniramina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	maleato de clorfeniramina	1,00
10	lidocaina	0,50
	l-mentol	5,00
	dl-cânfora	2,00
	polímero de carbóxi vinil	1,20
	trietanolamina	1,68
15	etanol	50,00
	1,3-butilenoglicol	10,00
	água purificada	28,62
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 5000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 18 (Exemplo 28): Formulação de droga aplicável à pele, compreendendo aciclovir

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
25	aciclovir	5,00
	polissorbato 80	1,00
	polímero de carbóxi vinil	1,20
	octildodecanol	5,00
30	estearato de polioxil 40	0,50
	monoestearato de glicerila	0,50
	L-arginina	0,75

1,3-butilenoglicol	5,00
água purificada	81,05
Total	100%

- 5 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 19 (Exemplo 29): Formulação de droga aplicável à pele, compreendendo lidocaína

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	lidocaína	7,00
	polímero de carbóxi vinil	1,20
	octildodecanol	10,00
	estearato de polioxil 40	1,00
15	monoestearato de glicerila	1,00
	hidróxido de sódio	0,48
	1,3-butilenoglicol	5,00
	água purificada	74,32
	Total	100%

- 20 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 20 (Exemplo 30): Formulação de droga aplicável à pele, compreendendo terbinafina

25	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	hidroclorato de terbinafina	1,00
	crotomitona 5,00	7,00
	polímero de carbóxi vinil	0,60
30	octildodecanol	5,00
	estearato de polioxil 40	0,50
	monoestearato de glicerila	0,50

hidróxido de sódio	0,40
1,3-butilenoglicol	5,00
água purificada	82,00
Total	100%

- 5 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 21 (Exemplo 31): Formulação de droga aplicável à

- 10 pele, compreendendo lanoconazol

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
lanoconazol	1,0
crotamitona	5,0
óleo de mamona hdrogenado 40 de polioxietileno	1,0
15 polímero de carbóxi vinil	1,0
trietanolamina	1,0
etanol	55,0
1,3-butilenoglicol	10,0
água purificada	26,0
20 Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 10.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

- 25 Exemplo de preparação 22 (Exemplo 32): Formulação de droga aplicável à pele, compreendendo lanoconazol

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
lanoconazol	1,00
crotamitona	5,00
30 polímero de carbóxi vinil	1,00
octildodecanol	10,00
estearato de polioxil 40	0,50

monoestearato de glicerila	0,50
hidróxido de sódio	0,40
1,3-butilenoglicol	5,00
água purificada	76,60

5 Total 100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

10 Exemplo de preparação 23 (Exemplo 33): Formulação de droga aplicável à pele, compreendendo propionato de butirato de betametasona

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
propionato de butirato de betamatasona	0,05
crotamitona	5,00
15 polímero de carbóxi vinil	1,00
octildodecanol	10,00
macrogol 400	5,00
estearato de polioxilpolioxil 45	0,50
monoestearato de glicerila	0,50
20 hidróxido de sódio	0,25
edetato dissódico	0,01
água purificada	77,69
Total	100%

25 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 4500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 24 (Exemplo 34): Formulação de droga aplicável à pele, compreendendo maxacalcitol

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
maxacalcitol	0,025
polímero de carbóxi vinil	0,85

	octildodecanol	10,00
	glicerina concentrada	5,00
	estearato de polioxil 45	0,50
	monoestearato de glicerila	0,50
5	hidróxido de sódio	0,25
	edetato dissódico	0,005
	água purificada	82,8925
	Total	100%

- 10 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 25 (Exemplo 35): Formulação de droga aplicável à área em torno do ânus, compreendendo prednisolona

15	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	acetato de prednisolona	0,10
	dibuacaína	0,50
	cloreto de benzalcônio	0,10
	l-mentol	0,10
20	polissorbato 80	1,00
	polímero de carbóxi vinil	0,95
	L-arginina	0,35
	edetato de dissódico	0,05
	água purificada	96,85
25	Total	100%

- Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 4000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

- 30 Exemplo de preparação 26 (Exemplo 36): Formulação de droga aplicável à área em torno do ânus, compreendendo valerato de diflucortolona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	valerato de difluocortolona	0,01
	lidocaína	2,00
	polímero de carbóxi vinil	0,85
5	L-arginina	0,55
	octildodecanol	5,00
	polissorbato 80	1,00
	estearato de polioxil 45	1,00
	monoestearato de glicerila	1,00
10	água purificada	88,59
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 27 (Exemplo 37): Formulação de droga aplicável ao escalpo, compreendendo minoxidil

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	minoxidil	1,00
20	polímero de carbóxi vinil	0,50
	trietanolamina	0,50
	etanol	55,00
	1,3-butilenoglicol	10,00
	água purificada	33,00
25	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 4000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

30 Exemplo de preparação 28 (Exemplo 38): Formulação de droga para aplicação oftálmica, compreendendo cetotifeno

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	fumarato de cetotifeno	0,069
	polissorbato 80	0,005
	polímero de carbóxi vinil	0,25
5	L-arginina	0,20
	glicerina concentrada	1,00
	edetato dissódico	0,005
	cloreto de benzalcônio	0,005
	água purificada	98,466
10	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 100 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

15 Exemplo de preparação 29 (Exemplo 39): Formulação de droga para aplicação oral, compreendendo acetonida de triamcinolona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	acetonida de triamcinolona	0,025
	polissorbato 80	0,050
20	polímero de carbóxi vinil	0,50
	L-arginina	0,45
	glicerina concentrada	1,00
	edetato dissódico	0,01
	cloreto de benzalcônio	0,01
25	água purificada	97,955
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 4000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

30 Exemplo de preparação 30 (Exemplo 40): Formulação de droga veterinária, aplicável ao corpo, compreendendo orbifloxacin

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	orbifloxacina	1,00
	nitrato de miconazol	1,00
	acetonida de triamcinolona	0,10
5	crotamitona	5,00
	glicerina concentrada	5,00
	polímero de carbóxi vinil	0,64
	octildodecanol	10,00
	estearato de polioxil 45	0,50
10	monoestearato de glicerila	0,50
	hidróxido de sódio	0,10
	edetato dissódico	0,005
	água purificada	76,155
	Total	100%
15	Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 5000 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).	
	<u>Exemplo de preparação 31 (Exemplo 41): Formulação de droga veterinária,</u>	
20	<u>aplicável ao ouvido, compreendendo orbifloxacina</u>	
	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (w/w))</u>
	orbifloxacina	1,00
	nitrato de miconazol	1,00
	crotamitona	5,00
25	glicerina concentrada	5,00
	polímero de carbóxi vinil	0,55
	octildodecanol	10,00
	estearato de polioxil 45	0,50
	monoestearato de glicerila	0,50
30	hidróxido de sódio	0,086
	edetato dissódico	0,005
	água purificada	76,359

Total

100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 500 mPa.s usando força de cisalhamento, i.e., girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Tal como mencionado acima, a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, da invenção está aperfeiçoada na retenção, comparada com uma formulação líquida convencional, e, ainda, usando um recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior, que é diferente de um recipiente convencional, no qual uma formulação líquida é bombeada através de um tubo, e também tornou-se possível preparar uma preparação apropriada para a formulação do tipo gel. Especialmente, ao usar a mesma em uma pulverização nasal, tornou-se possível realizar uma administração por meio de uma pulverização nasal em um ângulo de 45° ou mais, no qual, até o presente, tem sido impossível realizar uma pulverização.

Além disso, em um recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior, os presentes inventores aperfeiçoaram um corpo de uma válvula corredeira no recipiente, para preparar um recipiente de pulverização, caracterizado pelo fato de que a taxa residual é baixa, e a quantidade pulverizada é estável. Desse modo, tornou-se possível preparar uma preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, que é segura e econômica em custos.

Portanto, ao usar a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, da invenção e o sistema de administração que compreende a preparação, a absorção e liberação no tratamento de rinite ou outra doença foram aperfeiçoadas, e é possível pulverizar em um ângulo apropriado para o uso, além disso, é possível praticamente esgotar [a preparação], enquanto é mantida uma quantidade constante de uma ativação de pulverização para o final. Portanto, a presente invenção possibilitou uma preparação mais eficiente e útil para pulverização nasal. Além disso, espera-

se que a presente invenção venha a tornar-se um sistema de administração muito útil na pesquisa e no desenvolvimento da preparação de droga para administração intranasal, que uma via de administração de droga para ação sistêmica.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, que compreende uma formulação de gel, que contém um ingrediente farmacêutico ativo em um material de base de gel, que compreende um agente adesivo para pele/mucosa.

2. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 1, sendo que a mucosa aplicada é uma mucosa da cavidade nasal, olho, ouvido, cavidade oral, reto, vagina, ou uretra; ou a pele aplicada é uma pele da mão, dedo, perna, corpo, virilha, escalpo, a área em torno do ânus ou a área em torno da genitália.

3. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 1, sendo que a mucosa aplicada é uma mucosa da cavidade nasal.

4. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, sendo que o agente adesivo para pele/mucosa compreende polímero de carbóxi vinil e/ou goma gelana.

5. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 4, sendo que o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (em peso) a 2,0% (em peso) de polímero de carbóxi vinil ou goma gelana.

6. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 4, sendo que o agente adesivo para pele/mucosa contém polímero de carbóxi vinil e goma gelana em uma quantidade total de 0,2% (em peso) a 4,0% (em peso).

7. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, sendo que o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (em peso) a 2,0% (em peso) de polímero de carbóxi vinil, e a viscosidade da mesma é ajustada por adição de uma força de cisalhamento externa.

8. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 7, sendo que o agente adesivo para pe-

le/mucosa contém 0,1% (em peso) a 2,0% (em peso) de polímero de carbóxi vinil, e a viscosidade da mesma é ajustada para 50 mPa.s a 5000 mPa.s por adição de uma força de cisalhamento externa.

5 9. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, sendo que o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (em peso) a 2,0% (em peso) de polímero de carbóxi vinil, e a viscosidade da mesma é ajustada para 50 mPa.s a 5000 mPa.s por adição de um agente modulador de viscosidade e uma força de cisalhamento externa.

10 10. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 9, sendo que o agente modulador de viscosidade é selecionado de um grupo que consiste em cloreto de sódio, cloreto de potássio e cloreto de cálcio.

15 11. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com uma das reivindicações 4 a 10, que compreende, ainda, um espessante para polímero de carbóxi vinil, que é selecionado de aminoácidos neutros ou básicos, solúveis em água, e está contido na relação de peso de 1:0,5 a 1:3 em relação ao polímero de carbóxi vinil.

20 12. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 11, sendo que o espessante é arginina, lisina e/ou ornitina.

25 13. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, sendo que a formulação de gel contém um ingrediente farmacêutico em uma quantidade de 0,001-10% (em peso) na formulação de gel.

14. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com uma das reivindicações 1 a 13, sendo que o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado dissolvido.

30 15. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com uma das reivindicações 1 a 13, sendo que o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado suspenso.

16. Preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável,

vel, de acordo com uma das reivindicações 1 a 13, sendo que o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado emulsificado.

17. Sistema de administração, que compreende a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, que é carregada em um recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), que está caracterizado pelo fato de que a direção de administração do recipiente de pulverização pode ser ajustada, opcionalmente, a fim de pulverizar a preparação para uma parte afetada para o tratamento, i.e., o material de base de gel pode ser pulverizado em qualquer ângulo.

18. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 17, sendo que a viscosidade da formulação de gel está no âmbito de entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s, e a partícula da formulação pulverizada por meio da operação de pulverização tem uma taxa de retenção de viscosidade de 50% ou mais.

19. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 17, sendo que a viscosidade da formulação de gel está ajustada no âmbito de entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s pela adição de uma força de cisalhamento externa, e a partícula da formulação pulverizada por meio da operação de pulverização tem uma taxa de retenção de viscosidade de 90% ou mais.

20. Sistema de administração de acordo com uma das reivindicações 17 a 19, sendo que o tamanho de partícula médio da formulação pulverizada está no âmbito entre 10 μm e 100 μm .

21. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 17, sendo que por adição de uma força de cisalhamento externa, a viscosidade da formulação de gel está ajustada no âmbito de entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s, o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de dispersão está ajustado no âmbito de entre 10° e 70°, e a dispersão de pulverização está ajustada uniformemente sobre a periferia.

22. Sistema de administração de acordo com uma das reivindicações 17 a 21, caracterizado pelo fato de que a taxa da formulação de gel

que permanece no recipiente de pulverização não é de mais de 20%, quando a operação de pulverização se tornou completamente impossível através do uso, e a razão da formulação de gel pulverizada no âmbito da quantidade prefixada $\pm 10\%$ não é de menos de 70%.

- 5 23. Sistema de administração de acordo com uma das reivindicações 17 a 21, caracterizado pelo fato de que a taxa da formulação de gel que permanece no recipiente de pulverização não é de mais de 15%, quando a operação de pulverização se tornou completamente impossível através do uso, e a razão da formulação de gel pulverizada no âmbito da quantidade
- 10 prefixada $\pm 10\%$ não é de menos de 80%.

24. Sistema de administração de acordo com uma das reivindicações 17 a 23, sendo que o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração pode ser ajustado em qualquer um ou todos os ângulos entre 0° e 360° .

Fig. 1

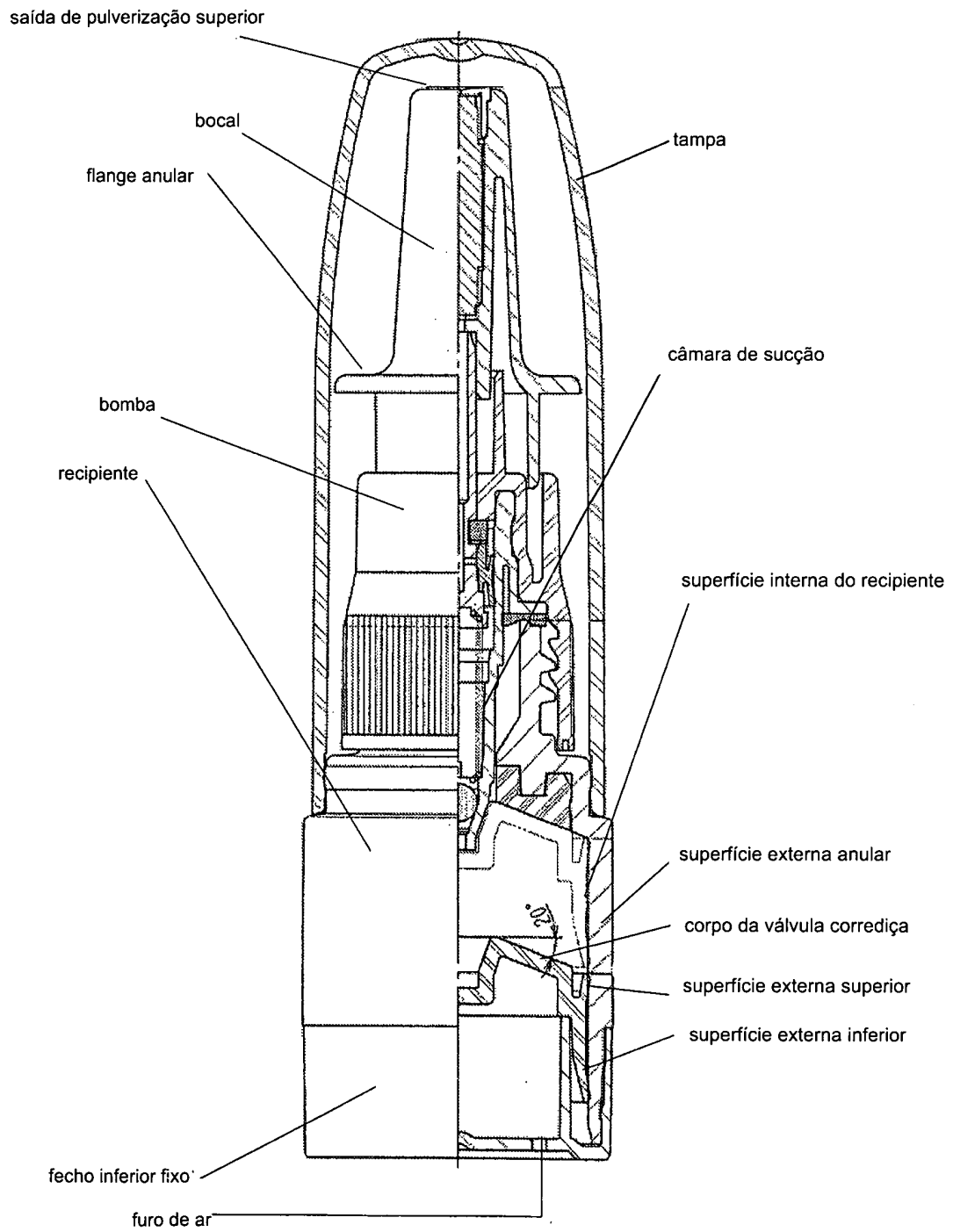


Fig. 2

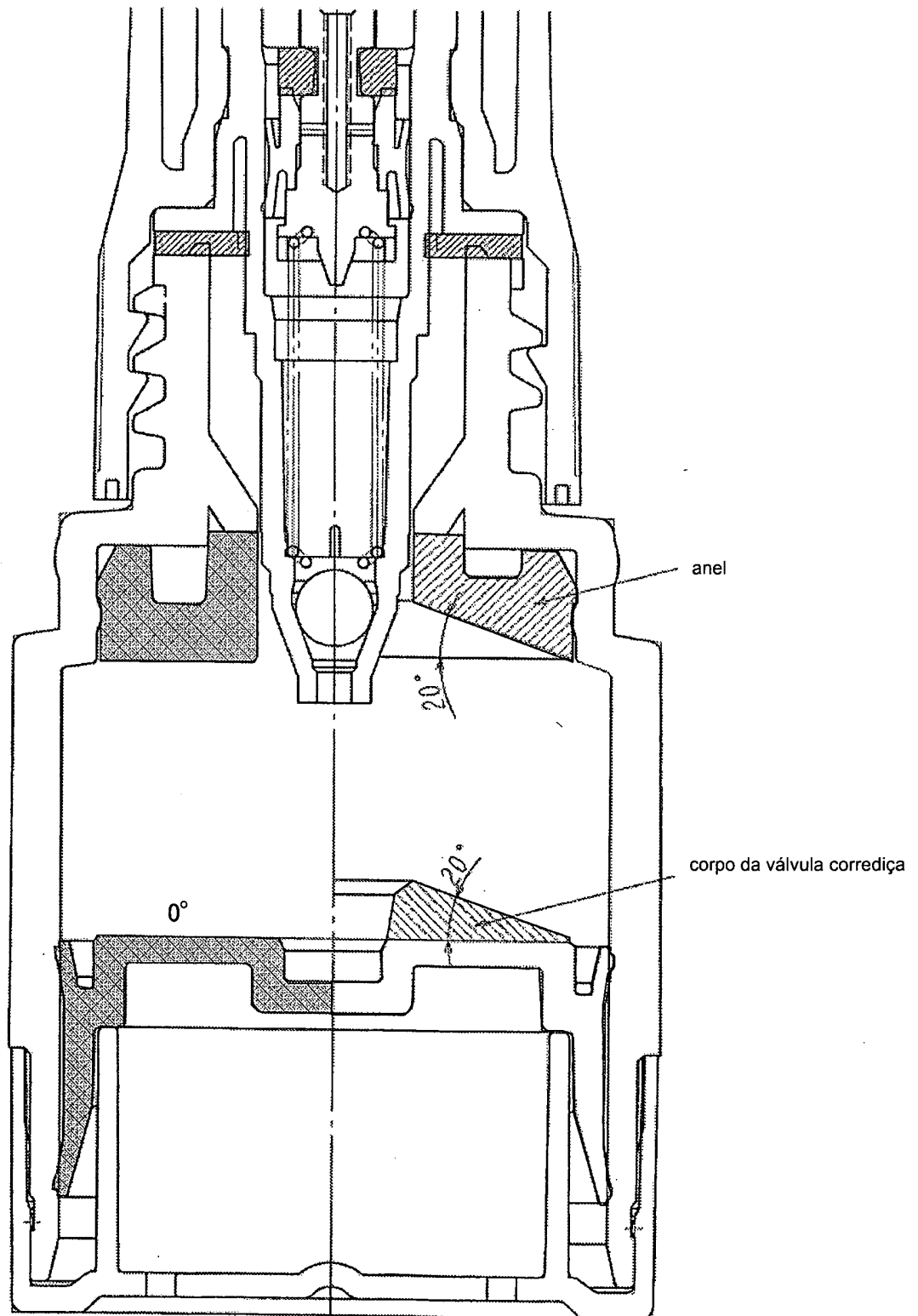


Fig. 3

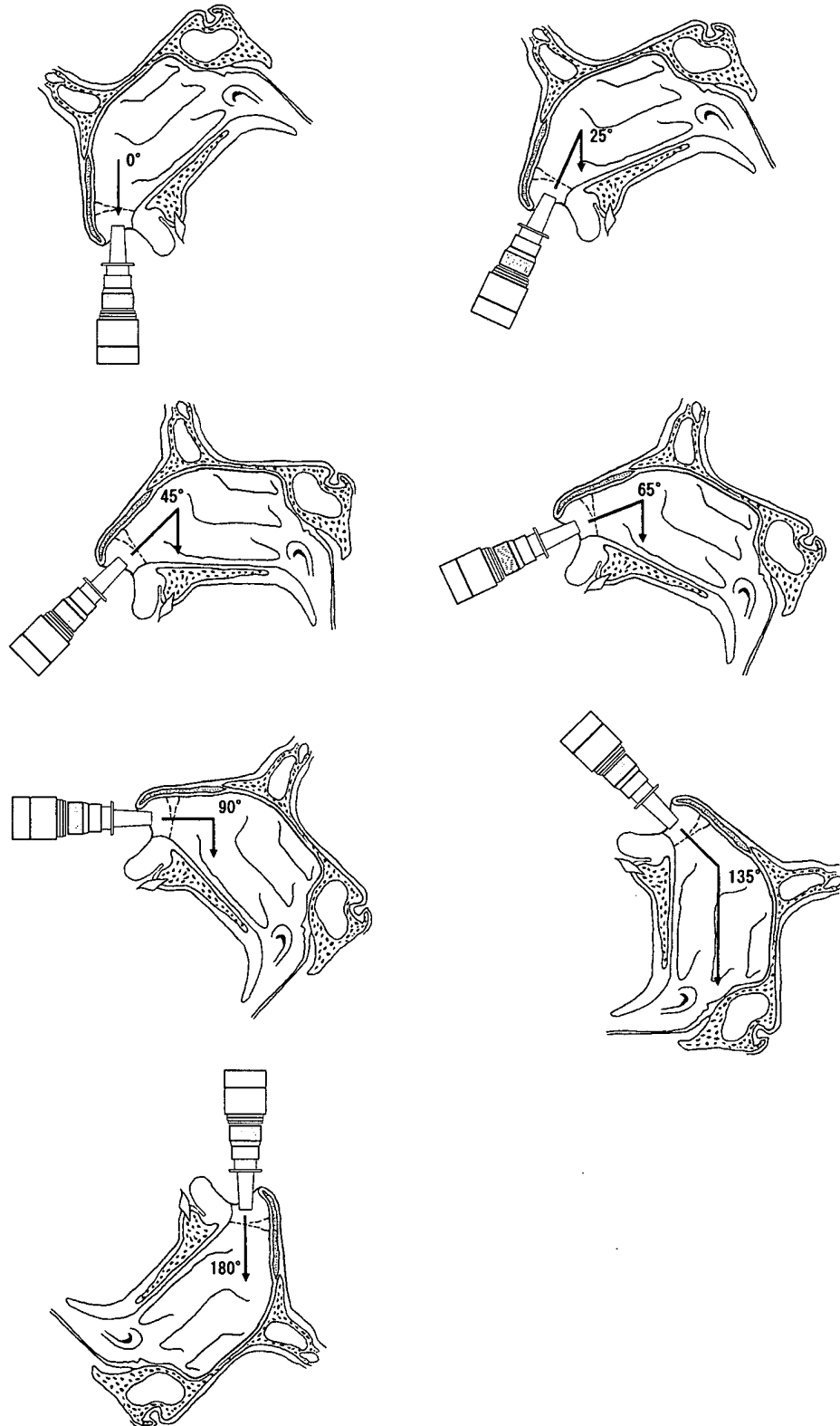


Fig. 4

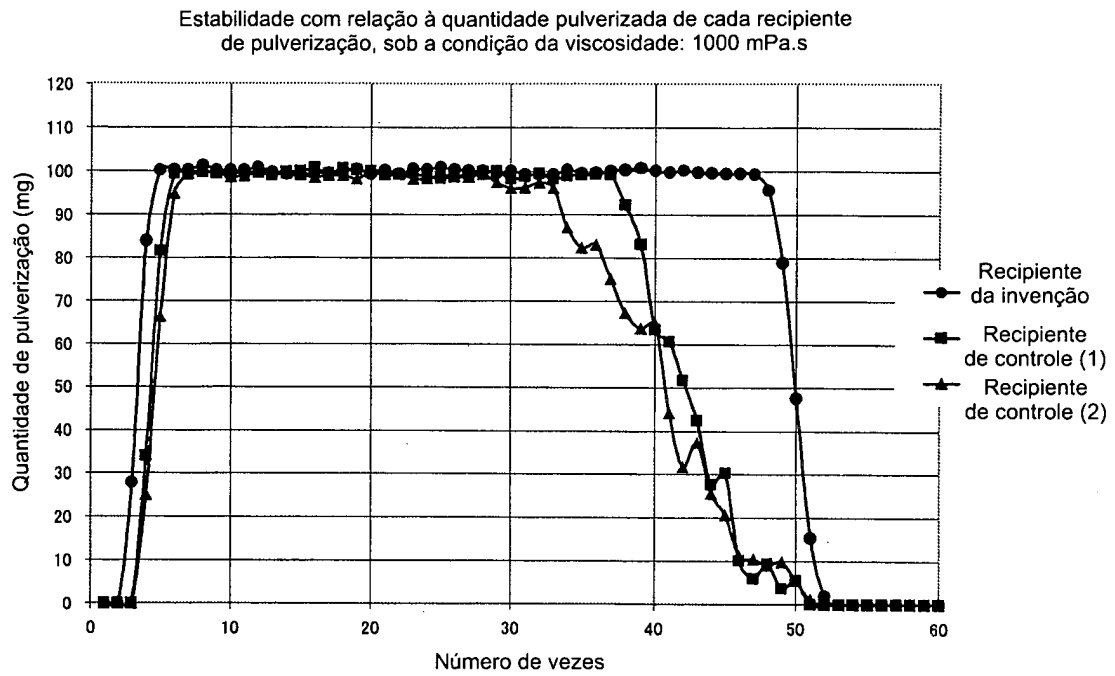


Fig. 5

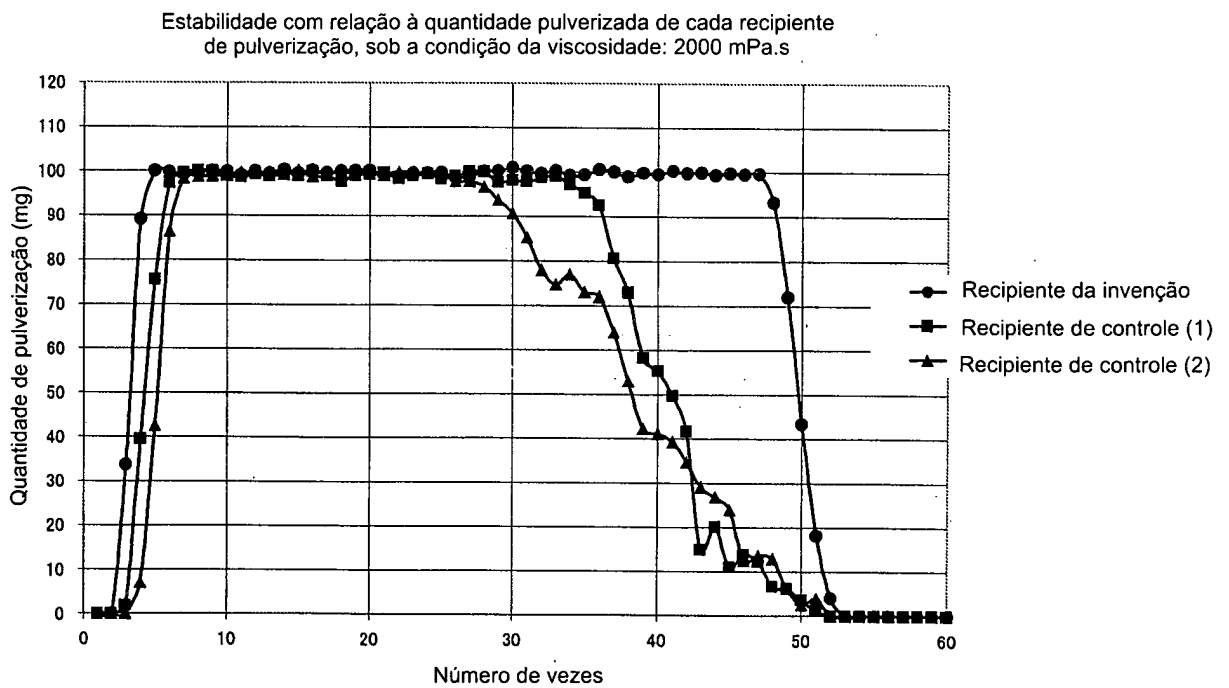


Fig. 6

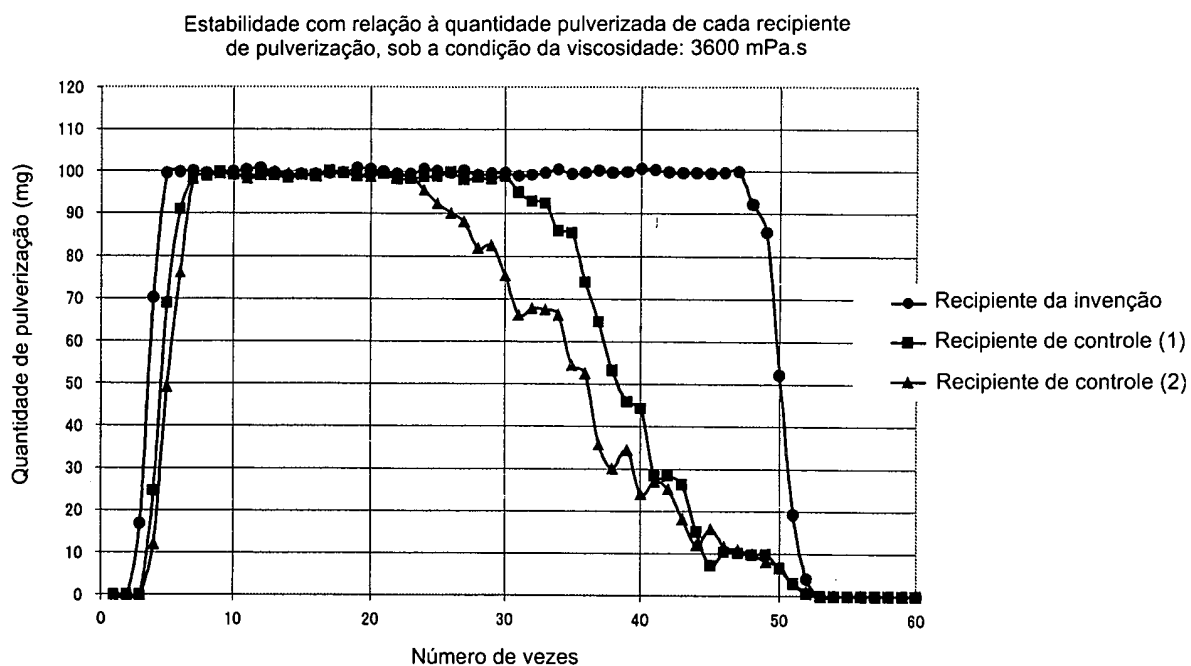


Fig. 7

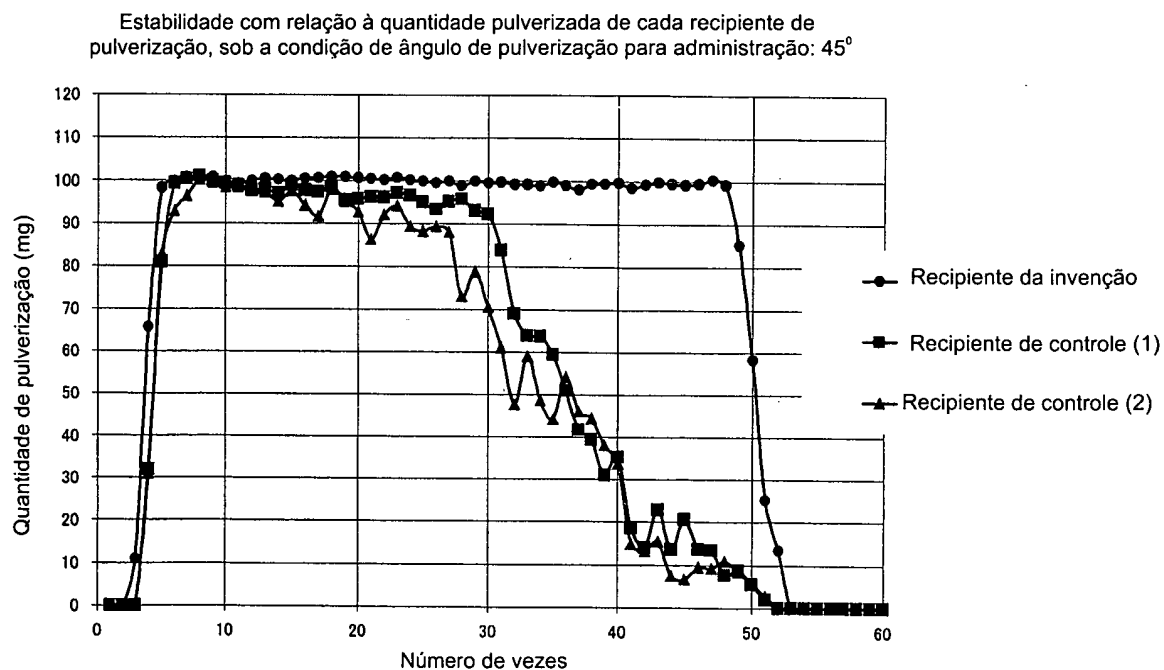


Fig. 8

Estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição de ângulo de pulverização para administração: 65°

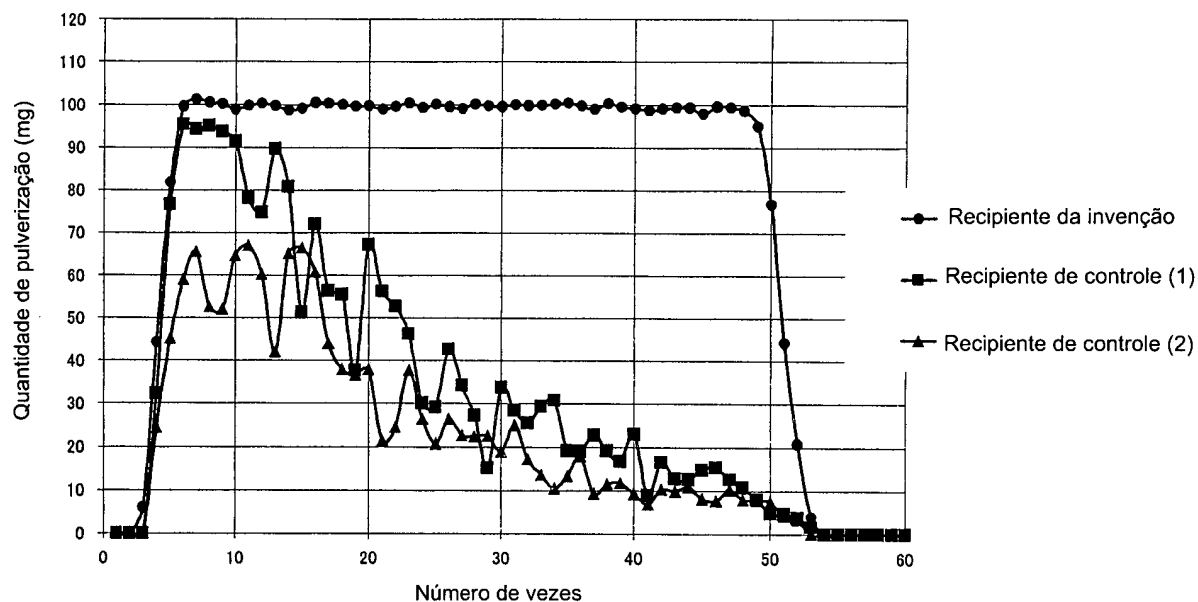


Fig. 9

Estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição de ângulo de pulverização para administração: 90°

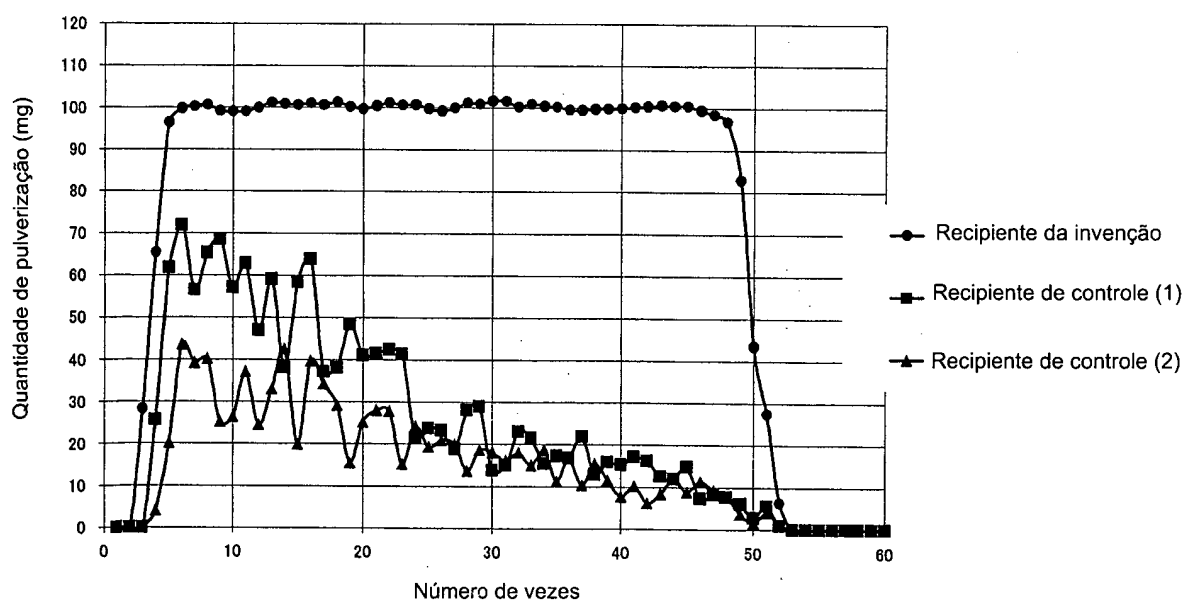


Fig. 10



Fig. 11

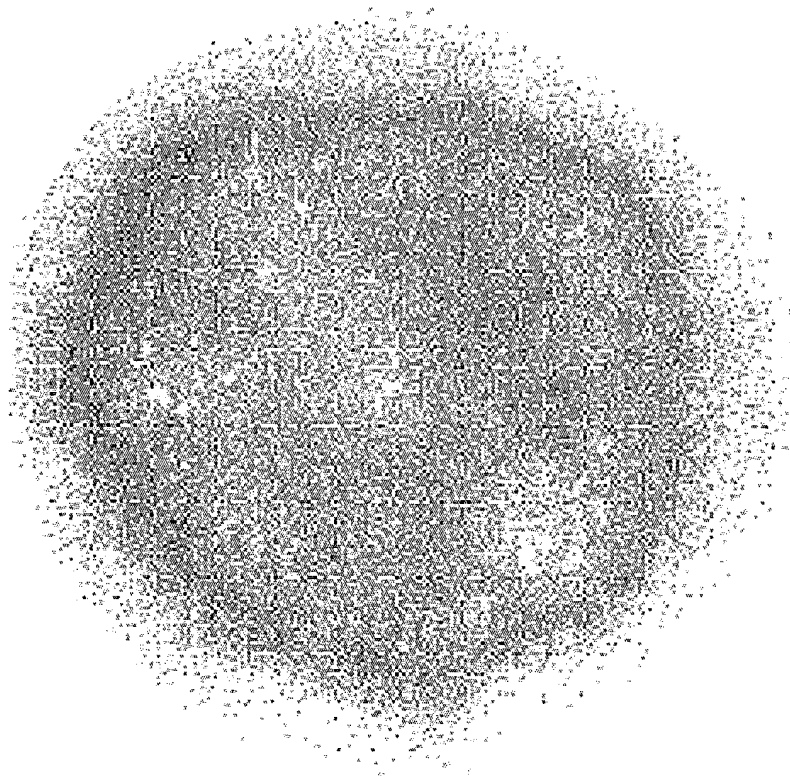


Fig. 12

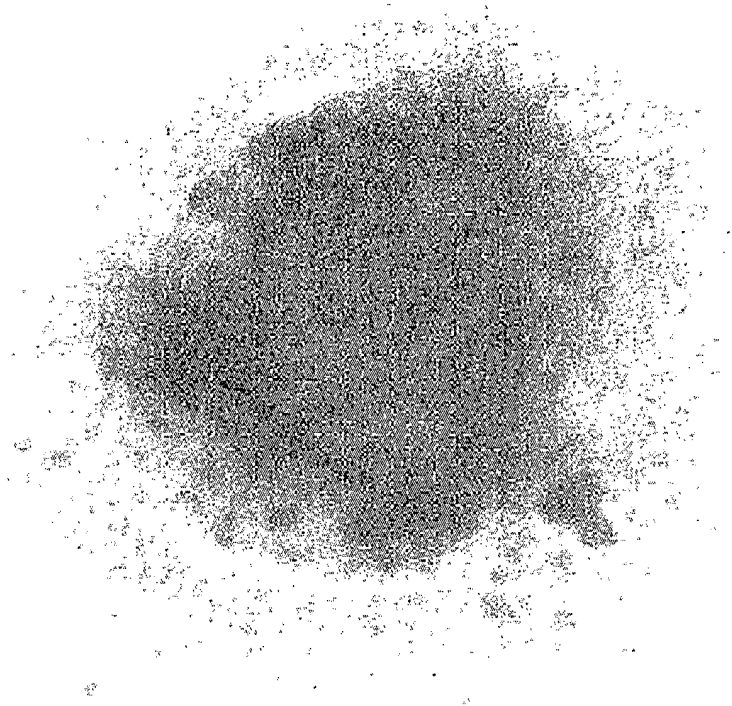


Fig. 13

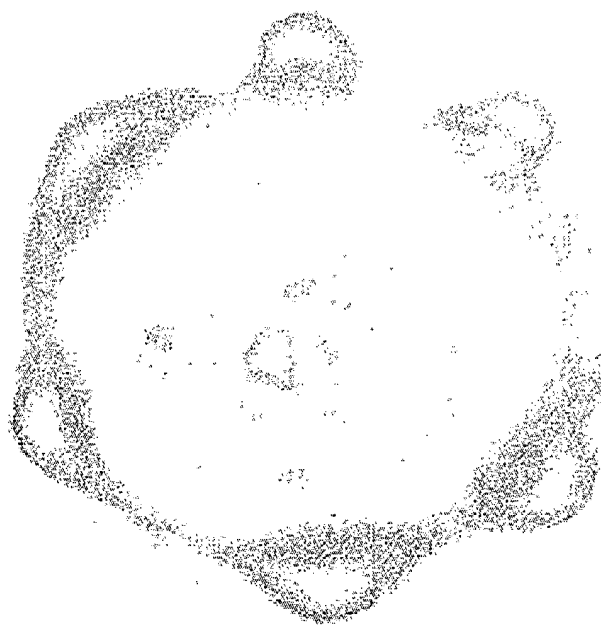
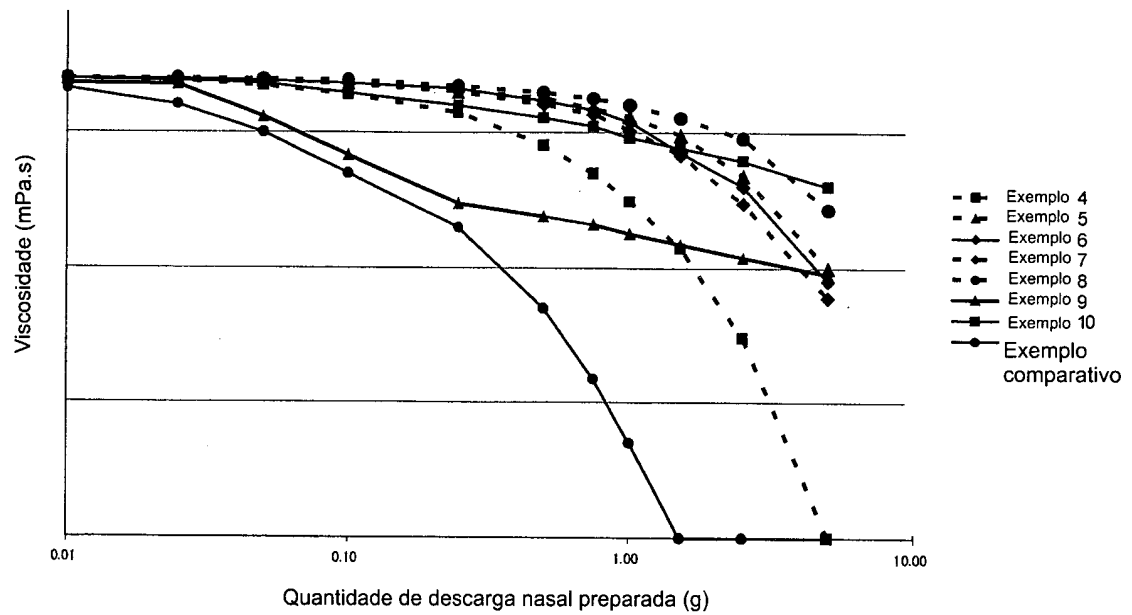


Fig. 14

~~Variação na viscosidade por adição de uma descarga nasal preparada~~



RESUMO

Patente de Invenção: **"PREPARAÇÃO DE ADESIVO PARA PELE/MUCOSA DO TIPO GEL, PULVERIZÁVEL, E SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO USANDO A PREPARAÇÃO"**.

- 5 A presente invenção põe à disposição uma preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, que compreende uma formulação de gel, que contém um ingrediente farmacêutico ativo em um material de base de gel, que compreende um agente adesivo para pele/mucosa, e um sistema de administração, que compreende a preparação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PREPARAÇÃO DE ADESIVO PARA PELE/MUCOSA DO TIPO GEL, PULVERIZÁVEL, E SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO USANDO A PREPARAÇÃO".

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se a uma preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, que compreende um ingrediente farmacêutico ativo, e a um sistema de administração da preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, viscosa, que compreende um ingrediente farmacêutico ativo, usando um recipiente de pulverização para uma formulação de gel
10 (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação sob pressão superior), em que a direção de administração do recipiente de pulverização pode ser ajustada opcionalmente. Especialmente, a presente invenção refere-se a uma preparação para gotas nasais, e a um sistema de administração da preparação usando um pulverizador nasal, em que a preparação pode ser
15 pulverizada intranasalmente, opcionalmente ajustando a direção de administração do recipiente de pulverização, a fim de dispersar e reter a preparação de gel em uma área ampla da cavidade nasal.

TÉCNICA ANTERIOR

 Atualmente, como um método para administrar um medicamento, frequentemente usa-se pulverizar um fármaco líquido, que contém uma
20 preparação colocada em um recipiente de pulverização, a uma mucosa e pele de um lúmen e superfície do corpo. Especialmente, frequentemente é usada uma preparação de fármaco para administração intranasal. Os medicamentos usados para esse fim têm sido limitados a um uso regional, tal
25 como um tratamento de rinite. Mas, no presente, essa administração está recebendo atenção para o fim de ação sistêmica. Medicamentos de baixa molecularidade para ação sistêmica, tais como butorfanol e sumatriptano, e medicamentos peptídicos, tais como calcitonina e desmopressina já foram
30 vendidos no mercado como uma preparação de fármaco para administração intranasal, e, além disso, muitas aplicações novas por meio de administração intranasal têm sido testadas para obter algum aperfeiçoamento de absorção ou ação rápida.

As vantagens de uma preparação de fármaco para administração por pulverização à mucosa, especialmente, uma preparação de fármaco para administração intranasal incluem (1) ação rápida de um fármaco é esperada, devido à sua rápida absorção, (2) é possível evitar a decomposição de um fármaco, devido à passagem inicial no fígado, (3) é possível evitar a decomposição de um fármaco, devido ao ácido gástrico ou enzima gastrointestinal no trato gastrointestinal, (4) é possível reduzir a dose de um fármaco, devido à sua alta biodisponibilidade, (5) é uma administração não invasiva, em comparação com injeção, (6) o paciente pode tratar-se sozinho, (7) um fármaco pode chegar à circulação do sangue ou sistema nervoso central etc., quando as desvantagens de uma preparação de fármaco para administração intranasal incluem o fato de que (1) a dose de um fármaco que pode ser administrado à cavidade nasal é limitada a 25 - 200 µl por uma operação, (2) um composto com um alto peso molecular de 1 kD ou mais é difícil de ser absorvido por essa via, (3) a absorção de um fármaco pode ser afetada pelo estado patológico da cavidade nasal, (4) o estado da cavidade nasal é variado entre os indivíduos, (5) o sistema de eliminação por liberação mucociliar pode afetar a absorção de um fármaco, (6) existe uma barreira de enzima intranasal, (7) a mucosa nasal pode ser irritada por um fármaco etc.

A cavidade nasal é um local que primeiramente entra em contato com o exterior, bem como a cavidade oral, que têm um caráter muito excepcional sobre a remoção de material estranho e profilaxia. A ativação anormal dessas ações ou a falha das mesmas pode causar rinite, alergia nasal etc. Especialmente polinose (febre do feno) está se tornando um grave problema social. Para a finalidade do tratamento dessas doenças localizadas no nariz, muitas preparações de pulverização nasal que contêm um agente vasoconstritor, um fármaco antialérgico, um esteroide etc. têm sido colocadas no mercado.

Recentemente, algumas preparações do tipo de absorção nasal, que contêm um peptídio bioativo ou um peptídio solúvel em água, com um peso molecular de 1000 - 3000 têm sido colocadas no mercado. Esses medicamentos de alta molecularidade, solúveis em água, são ineficazes por

meio de administração oral, mas eficazes apenas por meio de injeção. Mas, a administração nasal pode atingir uma alta biodisponibilidade de diversos % a diversos 10%. Acredita-se que razão principal para isso seja a permeabilidade da camada epitelial na mucosa nasal, que é um caminho de absorção para medicamentos de alta molecularidade, solúveis em água, é até mesmo mais alta do que a do trato gastrointestinal ou outras mucosas. Desse modo, acredita-se que uma preparação do tipo de absorção nasal, que contém um medicamento de alta molecularidade, solúvel em água, que se espera como uma formulação sistemicamente eficiente, é muito útil como um tipo de formulação não invasiva, em vez de uma formulação de injeção.

Recentemente, uma preparação do tipo de absorção nasal, da qual pode-se esperar que atenuar uma dor aguda, foi pesquisada/desenvolvida como um analgésico narcótico e um fármaco contra enxaqueca, na base do fato de que a permeabilidade da camada epitelial na mucosa nasal é superior à de outras mucosas. Uma preparação do tipo de absorção nasal, que contém um medicamento com efeito sobre o sistema nervoso central pode contribuir acentuadamente para a melhora de um QQL de um paciente, porque espera-se que exerça a ação farmacológica mais rapidamente do que uma preparação para administração oral e possa ser administrada pelo próprio paciente. Uma cavidade nasal tem um NALT (tecido linfóide associado nasal), que é similar a um tecido linfóide. No presente, algumas preparações de fármaco para administração intranasal, que compreendem vacina contra gripe, vacina contra difteria etc., têm sido pesquisadas/desenvolvidas como uma via de administração de vacinas contra vírus infecciosos transportados pelo ar, porque a imunorreceptividade nasal é alta. Portanto, deve-se esperar que uma preparação de fármaco para administração intranasal seja desenvolvida na base da propriedade anatômica/fisiológica da cavidade nasal. Porém, para elaboração do fármaco para esse fim, é necessário entender a propriedade anatômica/fisiológica da cavidade nasal e do tecido circundante da mesma.

Uma preparação de fármaco para administração intranasal necessita de estratégias criativas, porque a liberação pela cavidade nasal é

alta. Os tipos de preparação para cavidade nasal que foram desenvolvidos incluem uma preparação de unguento, uma preparação em gotas, uma preparação do tipo spray, uma preparação em pó etc. Essas preparações são projetadas/desenvolvidas de modo que um medicamento ativo possa exercer, efetivamente, seu efeito na cavidade nasal ou ser absorvido por meio da cavidade nasal, isto é, a dispersibilidade intranasal das preparações deve ser aumentada ou a retenção intranasal (propriedade adesiva) deve ser aumentada, para que o tempo de contato entre um medicamento ativo e a mucosa nasal possa ser prolongado (JP-B-2011069).

10 Uma preparação de unguento para a cavidade nasal não é muito higiênica, porque, normalmente, é aplicada com um dedo, e, além disso, é difícil administrar uma quantidade predeterminada de um medicamento ativo, porque é impossível deixar o medicamento chegar à mucosa da cavidade nasal profunda com um dedo.

15 Uma preparação em gotas tem sido a preparação mais simples para a cavidade nasal, mas é difícil aplicar precisamente uma quantidade predeterminada da mesma e, além disso, o medicamento aplicado é removido da cavidade nasal para a faringe através da liberação mucociliar.

20 Uma preparação do tipo spray é mais dispersível do que uma preparação em gotas, porque uma preparação líquida pode ser bombeada, nebulizada e pulverizada intranasalmente.

25 Uma preparação em pó é útil por ocasião de ser usado um medicamento decomponível em uma solução ou quando a retenção na cavidade nasal deve ser mantida. Porém, a administração intranasal de uma preparação em pó algumas vezes pode produzir sensações desconfortáveis e distúrbios da mucosa, e é difícil elaborar uma preparação com partículas uniformes.

30 Entre essas preparações de fármacos para administração intranasal, uma preparação do tipo spray é o tipo de preparação mais comum, devido à sua simplicidade e sensação de conforto. Em uma preparação do tipo spray, têm sido realizados alguns testes para aumentar a eficácia e a absorção de um medicamento, ampliando a área de contato entre o medi-

camento e a mucosa nasal, e prolongando o tempo de contato do mesmo, isto é, aperfeiçoando a retenção de um medicamento.

Em preparações do tipo pulverização convencionais, é recomendável aspirar ar do nariz no momento da operação de pulverização, a fim de evitar a retenção de um medicamento no vestibulo nasal ou evitar que a preparação pulverizada pingue da cavidade nasal. Porém, acredita-se que o tecido elástico da válvula nasal é estreitado pela aspiração de ar e, depois, quase toda a preparação é levada do nariz para a boca e, finalmente, engolida.

O dispositivo de pulverização de líquido, que tem sido normalmente usado no passado, é feito para uma preparação do tipo spray para uma formulação líquida, sendo que uma formulação líquida é bombeada através de um tubo, que geralmente é usado a um ângulo entre 0 - 25° (veja figura 3). Para esse dispositivo, é necessário colocar a ponta do tubo no líquido e, desse modo, o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração precisa ser ajustado em cerca de 0° e um paciente precisar inclinar sua cabeça para a frente, razão pela qual o ângulo é ajustado entre cerca de 0 - 25°. Porém, usando esse sistema de administração, uma formulação líquida normal, que não tem viscosidade nem aderência, ou é de baixa viscosidade, imediatamente corre para a narina. Por outro lado, usando esse sistema de administração, quando um paciente inclina sua cabeça para trás e o ângulo do recipiente de pulverização para administração é ajustado em cerca de 65 - 90°, uma preparação de líquido do tipo pulverização pulverizada atinge a parede intranasal, tal como a concha nasal e o septo nasal, e depois escoado para o meato inferior do nariz, devido à sua não-aderência, e a maior parte acaba sendo levada para a boca e engolida. Em parte, é possível evitar que o líquido corra para o meato inferior do nariz adicionando um polímero adesivo, mencionado posteriormente, como um substrato da formulação. Porém, quando um polímero adesivo é usado na mesma, acredita-se que o tamanho de partículas da formulação pulverizada fica maior; o líquido não pode ser dispersado amplamente, uma vez que o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de pulverização fica menor; as

partículas colidem umas com as outras em um nariz, para formar partículas maiores, que atingem a parede; e grande parte da formulação acaba sendo levada para a boca e engolida. Além disso, espera-se que o líquido possa ser dispersado em uma área ampla da concha nasal pulverizando o mesmo com um ângulo de pulverização maior, mas, desse modo, torna-se impossível colocar a ponta do tubo no líquido, para bombeamento, no caso de uma preparação do tipo spray convencional. Portanto, havia algumas limitações para administrar uma formulação líquida, quando um paciente inclina sua cabeça para trás e o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração é ajustado a um ângulo desejado.

Além disso, o dispositivo de pulverização acima mencionado para líquido é um sistema que absorve ar externo e, desse modo, é necessário usar uma determinada quantidade de um agente antisséptico ou outro agente.

Além disso, o tamanho de partículas pulverizadas do dispositivo de pulverização na cavidade nasal também é um dos fatores a ser considerado a fim de aperfeiçoar a liberação de um medicamento. Isto quer dizer, a cavidade nasal de um ser humano tem uma área de cerca de $150 - 180 \text{ cm}^2$, a distância da narina para a nasofaringe é de $12 - 14 \text{ cm}$ como uma linha reta, que é muito longa, a cavidade nasal tem uma estrutura geométrica otimizada, estreita e complicada, para proteger o trato respiratório inferior, e a fenda estreita da válvula nasal causa cerca da metade da resistência ao ar total na cavidade nasal. Além disso, há alguns espaços divididos em uma divisão semelhante à fenda com a concha nasal no lado posterior da válvula nasal, onde a velocidade das partículas da formulação diminui e as partículas podem ser postas em contato com a mucosa nasal e dispersadas. Mas, nessa cavidade intranasal complicada e sinuosa, as partículas da formulação pulverizadas devem atingir facilmente a parede intranasal para serem apanhadas e depositadas. Portanto, a maior parte das partículas da formulação pulverizada na cavidade nasal, cujo tamanho de partícula é de $5 \mu\text{m}$ ou mais, deve ser apanhada pela cavidade nasal, depois as partículas da formulação que atingiram a mucosa da concha nasal intranasal, para serem

apanhadas e depositadas, deve ser carregada para trás por meio do movimento ciliar de células ciliadas que cobrem a mucosa e, finalmente, por meio da cavidade nasal posterior e faringe, drenadas para a boca ou engolidas. A contramedida para a liberação de um medicamento ativo, que é considerado como um material estranho pelos cílios e pelo muco (liberação mucociliar) é o fator mais importante na elaboração de uma preparação de fármaco para administração intranasal. A eficácia e a absorção de um medicamento na mucosa nasal podem ser decididas, principalmente, com base na retenção de um medicamento (propriedade adesiva de uma formulação) e a permeabilidade de um medicamento na parte de captura da mucosa nasal. Um medicamento administrado para a parte de captura efetiva da mucosa nasal deve desaparecer da parte de captura como uma reação simultânea, principalmente, por meio da remoção em direção ao esôfago e trato respiratório, devido à liberação mucociliar e a absorção na célula de mucosa nasal por meio da mucosa nasal. Quando a remoção em direção ao esôfago e trato respiratório da parte de captura efetiva é rápida, a liberação para a absorção na célula da mucosa nasal deve ser reduzida e a biodisponibilidade do mesmo é reduzida. Ou a área intranasal alcançada pela formulação pode ser aperfeiçoada para expandir-se quando o tamanho de partícula da formulação pulverizada é reduzido, mas, desse modo, aumenta o risco de que a formulação possa chegar aos pulmões. Portanto, entende-se que alguém versado na técnica considere o equilíbrio do tamanho das partículas. Consequentemente, a fim de aumentar a liberação para a absorção na mucosa nasal e aperfeiçoar a absorção, é importante otimizar o tamanho de partícula da formulação pulverizada, para pulverizar em um ângulo de dispersão de pulverização apropriado e uma dispersão uniforme da pulverização e, ainda, adicionar a retenção de um medicamento, isto é, a propriedade adesiva de uma formulação para a mucosa nasal e, desse modo, foi necessário adicionar um polímero adesivo como material de base para a formulação, para aperfeiçoar a propriedade.

Em teoria, é possível pulverizar uma formulação para o nariz, para levar a formulação para o lado posterior da válvula nasal, controlando o

tamanho das partículas da formulação pulverizada em um tamanho de não mais do que 50 μm , usando um nebulizador e inalando as partículas pulverizadas no momento da pulverização. Mas, usando partículas em um tamanho de não mais do que 50 μm , metade ou mais das partículas devem alcançar os brônquios ou o pulmão, e, desse modo, um medicamento a ser retido na intracavidade, desaparece e, adicionalmente, pode ocorrer um efeito colateral indesejável. Além disso, o dispositivo para a operação de pulverização, tal como um nebulizador, é caro, e não existia nenhum sistema barato e simples para dispersar uma formação com um tamanho de partícula eficiente em uma cavidade intranasal como um todo.

A fim de aperfeiçoar a retenção de uma preparação do tipo spray na cavidade intranasal, os presentes inventores inventaram um material de base de gel para administração de pulverização à mucosa ou à pele, e já descreveram um material de base de gel pulverizável e uma preparação de gel pulverizável, que compreende o referido material de base e um medicamento ativo, que pode ser aplicado à cavidade nasal que é um local de mucosa e é possível usar como uma preparação do tipo spray de alta dispersão para o nariz (JP-B-2011069).

Mas, já é conhecido como um problema grave que a viscosidade dever ser reduzida através da operação de pulverização, mesmo quando é pulverizada uma preparação de gel pulverizável altamente viscosa.

Além disso, algumas vezes é difícil manter uma quantidade constante de uma dose de pulverização, quando o ângulo de pulverização para administração é mudado rapidamente etc., porque a preparação do tipo gel pulverizável adere na parede lateral do recipiente de pulverização ao ser usada como uma preparação do tipo spray, devido à sua alta viscosidade, a quantidade residual que indica uma formulação não pulverizada, retida no recipiente, é alta, em comparação com uma formulação líquida convencional, e a preparação não pode correr facilmente e rapidamente no recipiente de pulverização. Além disso, também é um problema que as partículas da formulação pulverizadas dificilmente chegam à cavidade nasal profunda, devido à distribuição de seu tamanho de partícula, e é difícil ajustar o ângulo

de dispersão de pulverização e pulverizar em uma dispersão de pulverização uniforme.

Em uma preparação para administração de pulverização à pele, também existem alguns problemas similares à preparação acima mencionada, usando uma pulverização nasal, tal como a retenção da preparação e o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Problemas a serem solucionados pela invenção

Tal como mencionado acima, com relação a uma preparação de fármaco para administração por pulverização à mucosa, tal como cavidade nasal, olho, ouvido, cavidade oral, reto, vagina e uretra, especialmente, uma preparação do tipo spray para o nariz, a mesma foi aperfeiçoada até um certo ponto, no caso de ser usado um material de base de gel pulverizável como um líquido para formulação, a fim de aperfeiçoar a retenção do líquido. No entanto, quando é usado um dispositivo de pulverização convencional para o nariz, os problemas acima mencionados, tais como quantidade residual alta e quantidade de pulverização não constante, podem continuar, devido à sua retenção e também existe o problema de que viscosidade de um líquido para formulação é diminuída por operação de pulverização, e, portanto, foi necessário para melhorar esses problemas. Além disso, é necessário usar uma determinada quantidade de um agente antisséptico ou outro agente, porque um dispositivo de pulverização convencional para o nariz é um sistema que absorve ar externo e, desse modo, alguns aperfeiçoamentos têm sido necessários por razões de segurança e custo de produção.

Além disso, do ponto de vista da estrutura complicada da cavidade intranasal, um dos métodos úteis é que o ângulo de pulverização para administração é ajustado para a estrutura da cavidade intranasal, de modo que a formulação pulverizada pode ser dispersada para uma área ampla da concha nasal, mas existe uma determinada limitação do ângulo de pulverização para administração de uma formulação líquida usando uma preparação do tipo spray convencional para o nariz. Portanto, desejava-se desenvolver um novo sistema de administração, capaz de pulverizar a um ângulo

apropriado e dispersar uma formulação pulverização para uma área ampla da concha nasal, e uma formulação nova para pulverização nasal, apta para esse sistema.

5 Além disso, também têm ocorrido problemas similares para a formulação acima mencionada para pulverização nasal em uma preparação de fármaco para administração por pulverização à pele, tal como mão, dedo, perna, corpo, virilha, escalpo, a área em torno do ânus e a área em torno da genitália.

Meios para solucionar o problema

10 Os presentes inventores estudaram profundamente o problema acima e descobriram um sistema de administração, que compreende uma preparação adesiva na pele/mucosa, do tipo gel pulverizável, que é colocada em um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação com pressão superior), que é diferente de um recipiente de pulverização convencional para gotas nasais, que
15 está caracterizado pelo fato de que a direção de administração do recipiente de pulverização pode ser ajustada opcionalmente, isto é, o material de base de gel pode ser pulverizado a qualquer ângulo. Com base nas novas descobertas, a presente invenção foi concluída com êxito. No detalhe, tornou-se
20 possível preparar a preparação acima, adesiva na pele/mucosa, do tipo gel, desejada, contendo uma determinada quantidade constante de polímero de carbóxi-vinil e/ou goma gelana no agente adesivo na pele/mucosa. Particularmente, os inventores descobriram que a adição de goma gelana pode evitar que a viscosidade da preparação baixe com a descarga nasal etc.

25 Além disso, os inventores descobriram que é possível ajustar a viscosidade da formulação acima adicionando uma força de cisalhamento externa à formulação, para preparar uma formulação com uma viscosidade comparativamente alta (por exemplo, 10000 mPa.s a 50000 mPa.s), que pode tornar possível pulverizar uniformemente e evitar completamente que a
30 viscosidade da formulação seja baixada por meio da operação de pulverização. Além disso, surpreendentemente, foi descoberto que a viscosidade da formulação pode ser ajustada pela adição de um agente modulador de vis-

cosidade e uma força de cisalhamento externa, de modo que o ângulo de dispersão da pulverização do recipiente de pulverização e a dispersão da pulverização podem ser ajustados para atender o tratamento desejado. Isto quer dizer que os presentes inventores descobriram a seguinte tendência.

5 Com relação a uma preparação de adesivo para a mucosa, do tipo gel, na qual a viscosidade é ajustada com uma força de cisalhamento, o ângulo de dispersão de pulverização pulverizada de um recipiente de pulverização tende a ser diminuído. Por outro lado, no caso de adicionar uma força de cisalhamento, junto com um agente modulador de viscosidade, o ângulo de dispersão de pulverização pulverizada tende a ser ampliado. Usando esse princípio, é possível ajustar o ângulo de dispersão da pulverização controladamente para atender a finalidade, sem usar uma pluralidade de recipientes de pulverização. Além disso, a dispersão da pulverização pulverizada de um recipiente de pulverização tende a ficar localizada na periferia ao usar uma
10 preparação de adesivo para mucosa, do tipo gel, ajustada apenas com um agente modulador de viscosidade, sem qualquer força de cisalhamento. Mas, graças à descoberta de que é possível pulverizar uniformemente pela adição de uma força de cisalhamento, é possível controlar a dispersão da pulverização para atender a finalidade, pelo uso desses fatores.

20 Além disso, embora essa preparação de adesivo para pele/mucosa, do tipo gel, seja difícil de ser pulverizada uniformemente, devido à sua viscosidade e propriedade adesiva, e, adicionalmente, seja difícil pulverizar a preparação para fora do recipiente, foi descoberto que um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização, do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) pode tornar possível que
25 seja pulverizada uma quantidade constante e aperfeiçoar acentuadamente a quantidade residual no momento da pulverização.

Especialmente, a presente preparação para pulverização nasal, usando a formulação e o sistema pode tornar possível dispersar a formulação para uma área ampla da concha nasal, quando é pulverizada na cavidade nasal, ajustando a posição do corpo para administração (o ângulo da cabeça do paciente) e o recipiente de pulverização a um ângulo eficiente.
30

Na prática, a presente invenção põe à disposição uma preparação adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, que compreende uma formulação de gel, que contém um ingrediente farmacêutico ativo em um material de base de gel, que contém um agente adesivo para a pele/mucosa.

A presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, sendo que a mucosa a ser aplicada é uma mucosa da cavidade nasal, olho, ouvido, cavidade oral, reto, vagina ou uretra; ou a pele a ser aplicada é a pele de uma mão, dedo, perna, corpo, virilha, escalpo, a área em torno do ânus ou a área em torno da genitália. Especialmente, a presente invenção põe à disposição uma preparação adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, para pulverização nasal, que compreende uma formulação de gel que contém um ingrediente farmacêutico ativo em um material de base de gel, que compreende um agente adesivo para mucosa.

Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, na qual o agente adesivo para a pele/mucosa compreende polímero de carbóxi vinila e/ou goma gelana. Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, na qual o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (p/p) a 2,0% (p/p) de polímero de carbóxi vinila ou goma gelana, ou contém polímero de carbóxi vinila e goma gelana em uma quantidade total de 0,2% (p/p) a 4,0% (p/p).

Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para a pele/mucosa, do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, na qual o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (p/p) a 2,0% (p/p) de polímero de carbóxi vinila, e a viscosidade da mesma é ajustada por adição de uma força de cisalhamento externa. A viscosidade ajustada é, em geral, de 50 mPa.s a 5000 mPa.s, de preferência, 100 mPa.s a 4000 mPa.s, de modo particularmente preferido, 500 mPa.s a 3000 mPa.s, de modo especialmente preferido, 2000 mPa.s a 2500 mPa.s.

Adicionalmente, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, acima mencionada, para pulverização nasal, que compreende 0,1% (p/p) a 2,0% (p/p) de polímero de carbóxi vinila como agente adesivo para pele/mucosa, na qual pela adição de um agente modulador de viscosidade e uma força de cisalhamento externa, a viscosidade da mesma é ajustada para produzir uma preparação comparativamente altamente viscosa (por exemplo, a viscosidade de 10000 mPa.s a 50000 mPa.s), e o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de pulverização e a dispersão de pulverização pode ser opcionalmente ajustada para atender o tratamento desejado. O inventor descobriu que o ângulo de dispersão da pulverização tende a diminuir se a formulação de gel for submetida à força de cisalhamento externa. O ângulo de dispersão de pulverização diminuído pode ser ampliado adicionando um agente modulador de viscosidade, e, desse modo, o ângulo de dispersão de pulverização pode ser controlado através dos dois fatores, para atender o tratamento desejado. Além disso, a força de cisalhamento externa pode fazer com que a dispersão de pulverização (que está localizada na periferia, por ajuste, apenas, com um agente modulador de viscosidade) seja uniformizada. Portanto, do ponto de vista dessa vantagem, a força de cisalhamento é útil para controlar a dispersão de pulverização desejada.

O agente modulador de viscosidade da invenção é selecionado, de preferência, de um grupo que consiste em cloreto de sódio, cloreto de potássio e cloreto de cálcio. A viscosidade controlada é, em geral, de 50 mPa.s a 5000 mPa.s, de preferência, 100 mPa.s a 4000 mPa.s, de modo particularmente preferido, 500 mPa.s a 3000 mPa.s, e, de modo especialmente preferido, 2000 mPa.s a 2500 mPa.s.

Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, que compreende um espessante para o polímero de carbóxi vinila, que é selecionado de aminoácidos neutros ou básicos, solúveis em água, e está contido na faixa de peso de 1:0,5 a 1:3 (de preferência, 1:1 a 1:2) contra polímero de carbóxi vinila. Além disso, o espessante para polímero de carbóxi vinil é,

de preferência, arginina, lisina e/ou ornitina.

Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, na qual a formulação de gel contém um ingrediente farmacêutico ativo, em uma
5 quantidade de 0,001 - 10% (p/p) na formulação de gel.

Além disso, a presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, na qual o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado dissolvido, suspenso ou emulsificado.

10 A presente invenção põe à disposição a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, acima mencionada, que é colocada em um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), que está caracterizada pelo fato de que a direção de administração do recipiente de pulverização
15 pode ser ajustada opcionalmente, a fim de pulverizar a preparação sobre uma parte afetada para o tratamento, isto é, o material de base de gel pode ser pulverizado a qualquer ângulo. Especialmente, a presente invenção põe à disposição um sistema de administração que compreende a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, que é colocada em
20 um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), sendo que a preparação pode ser pulverizada intranasalmente, opcionalmente ajustando o ângulo de dispersão da pulverização do recipiente de pulverização, a fim de dispersar e reter a preparação de gel em uma área ampla da cavidade
25 nasal.

A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual a viscosidade da formulação de gel está na faixa entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s (de preferência, 100 mPa.s e 4000 mPa.s) e a partícula da formulação pulverizada por meio da operação de
30 pulverização tem uma razão de retenção de viscosidade de 50% ou mais.

A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual a viscosidade da formulação de gel é ajus-

tada na faixa entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s por adição de uma força de cisalhamento externa, e a partícula da formulação pulverizada por meio da operação de pulverização tem uma razão de retenção de viscosidade de 90% ou mais.

5 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual o tamanho de partícula médio da formulação pulverizada está na faixa de entre 10 μm e 100 μm (de preferência, entre 50 μm e 100 μm).

10 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual pela adição de uma força de cisalhamento externa (opcionalmente adicionando um agente modulador de viscosidade), a viscosidade da formulação de gel é ajustada na faixa entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s, o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de pulverização é ajustado na faixa de entre 10° e 70°, e a dispersão de pulverização
15 é ajustada uniformemente em toda a periferia, a fim de atender o tratamento desejado.

 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, caracterizado pelo fato de que a razão de retenção da formulação de gel no recipiente de pulverização não é de mais de 20%
20 (de preferência, não mais de 15%, de modo particularmente preferido, não mais de 10%), quando a operação de pulverização foi totalmente impossível através do uso, e a quantidade da formulação de gel pulverizada na faixa da quantidade pré-fixada de $\pm 10\%$ não é menor do que 70% (de preferência, não menor do que 80%).

25 A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização pode ser ajustado para administração em qualquer um ou em todos os ângulos entre 0° e 360°. Além disso, a presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado para pulverização
30 nasal, sendo que o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização pode ser ajustado para administração em qualquer um ou em todos os ângulos entre 45° e 180°.

A presente invenção põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, caracterizado pelo fato de que a adição de um agente antisséptico ou um conservante é omitida, ou o referido aditivo a ser adicionado à formulação é reduzido para 50% ou menos do nível de quantidade usual.

A presente invenção também põe à disposição o sistema de administração acima mencionado, no qual um anel para reduzir espaço inútil é colocado em um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), o corpo da válvula corredeira tem um ângulo de inclinação de 5-30° (de preferência, 15-25°) e o anel também tem o mesmo ângulo de inclinação.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 mostra um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) usado no presente. O plano da metade direita do desenho mostra uma vista em corte transversal, para mostrar uma estrutura interna.

A figura 2 mostra uma figura ampliada da parte principal na vista em corte transversal da figura 1 do recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior). O plano da metade direita mostra um recipiente, no qual o corpo da válvula corredeira tem um determinado ângulo de inclinação (como exemplo, 20° no desenho), que é uma característica da presente invenção, enquanto o plano da metade esquerda mostra um recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior convencional.

A figura 3 mostra alguns estados, nos quais a presente preparação para pulverização nasal é inserida na concha nasal humana (meato nasal) em diversos ângulos e administrada. Está definido como um ângulo de 0° quando a preparação de pulverização é colocada verticalmente. As figuras mostram 7 exemplos administrados em 25°, 45°, 65°, 90°, 135° e 180°.

A figura 4 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição da viscosidade: 1000 mPa.s (ângulo de pulverização para administração: 0°).

A figura 5 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição da viscosidade: 2000 mPa.s (ângulo de pulverização para administração: 0°).

5 A figura 6 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição da viscosidade: 3600 mPa.s (ângulo de pulverização para administração: 0°).

A figura 7 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição de ângulo de pulverização para administração: 45° (viscosidade: 2000 mPa.s).

10 A figura 8 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição de ângulo de pulverização para administração: 65° (viscosidade: 2000 mPa.s).

A figura 9 mostra a estabilidade com relação à quantidade pulverizada de cada recipiente de pulverização, sob a condição de ângulo de pulverização para administração: 90° (viscosidade: 2000 mPa.s).

A figura 10 mostra a figura da dispersão de pulverização que é observada no exemplo 5, no qual a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s pela adição de 0% de cloreto de sódio e uma força de cisalhamento externa.

20 A figura 11 mostra a figura da dispersão de pulverização que é observada no exemplo 6, no qual a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s pela adição de 0,125% de cloreto de sódio e uma força de cisalhamento externa.

A figura 12 mostra a figura da dispersão de pulverização que é observada no exemplo 7, no qual a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s pela adição de 0,25% de cloreto de sódio e uma força de cisalhamento externa.

25 A figura 13 mostra a figura da dispersão de pulverização que é observada no exemplo 8, no qual a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s pela adição de 0,50% de cloreto de sódio, sem uma força de cisalhamento externa.

30 A figura 14 mostra a variação na viscosidade do Exemplo 4 - Exemplo 10 e do exemplo comparativo pela adição de uma descarga nasal

preparada.

MELHOR MODO PARA EXECUTAR A INVENÇÃO

O material de base de gel do presente apresenta um material de base que compreende um composto polimérico, solúvel em água, como agente adesivo para a mucosa, e água e/ou álcool(álcoois), que tem propriedade viscosa. O material de base de gel pode incluir um agente antisséptico, um conservante, um agente isotônico, um regulador de pH, um agente corante etc., que são convencionalmente usados em produtos farmacêuticos.

O composto polimérico solúvel em água, que é usado como agente adesivo para a pele/mucosa (polímero adesivo) na presente invenção inclui goma arábica, alginato de sódio, alginato de propilenoglicol, polímero de carbóxi vinila, carmelose de sódio, goma xantana, goma gelana, gelatina, hidroetil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, álcool polivinílico, metilcelulose etc. É possível usar um agente adesivo para mucosa preparado por combinação de 2 ou mais dos ingredientes acima mencionados. Além disso, a fim de (1) fazer com que a presente formulação possua aderência para a pele/mucosa, (2) fazer com que a viscosidade do mesmo seja mentida ou pouco modificada pela operação de pulverização, (3) fazer com que a presente formulação chegue a um local-alvo (intranasal, no caso de uso nasal), mantendo a alta viscosidade, e (4) fazer com que a presente formulação seja pulverizada, simultaneamente, em um tamanho de partícula médio de 10 - 100 μm (de preferência, 50 - 100 μm), que é suficientemente fino; um material de base de gel, que compreende polímero de carbóxi vinila ou goma gelana, ou uma combinação de polímero de carbóxi vinila e goma gelana, é usado, de preferência, como polímero adesivo. Como o material de base que compreende polímero de carbóxi vinila, pode ser usada a base de gel descrita no documento JP-B-20011069 "Spray Gel base and spray gel preparation using thereof", cujo inventor é o mesmo como o presente inventor.

Além disso, o material de base de gel pode ser controlado por (1) ajuste da viscosidade da formulação pela adição de uma força de cisalhamento externa ao polímero de carbóxi vinila, ou (2) ajuste da viscosidade

da formulação pela adição de um agente modulador de viscosidade e uma força de cisalhamento externa ao polímero de carbóxi vinila, de modo que o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de pulverização e a dispersão da pulverização podem ser ajustados para atender o tratamento de-

5 sejado.

A operação de introduzir a força de cisalhamento pode ser realizada por meio de um método conhecido de alguém versado na técnica, no qual podem ser usados, por exemplo, um dispositivo de emulsificação do tipo giratório a alta velocidade, um dispositivo de emulsificação do tipo moinho coloidal, um dispositivo de emulsificação de alta pressão, um dispositivo de emulsificação do tipo moinho de rolos, um dispositivo de emulsificação do tipo ultrassônico e um dispositivo de emulsificação do tipo membrana, como um dispositivo para dar força de cisalhamento. Especialmente, são preferidos dispositivos do tipo homo-misturador, do tipo "comb", do tipo gerador de corrente de jato intermitente, de emulsificação do tipo giratório a alta velocidade.

A viscosidade a ser ajustada, nesse caso, normalmente é de 50 mPa.s a 5000 mPa.s, de preferência, de 100 mPa.s a 4000 mPa.s, de modo particularmente preferido, 500 mPa.s a 3000 mPa.s, e, de modo especialmente preferido, 2000 mPa.s a 2500 mPa.s

E o ângulo de dispersão de pulverização usado, nesse caso, é definido como 0°, quando a formulação de gel é pulverizada em uma linha reta do bocal de pulverização; e significa um ângulo de dispersão do ângulo 0° do qual a formulação de gel é pulverizada. E a dispersão de pulverização significa um índice que indica uniformidade da dispersão da formulação de gel pulverizada. Por exemplo, é designado como, pulverizado uniformemente", „localizado na periferia" etc. Essa avaliação da dispersão de pulverização foi realizada por observação visual da formulação de gel que foi pulverizada em uma tábua do bocal de pulverização e depois aderida à tábua.

O polímero de carbóxi vinila que é usado como um polímero adesivo na presente invenção significa um polímero solúvel em água, obtido pela polimerização com um ácido acrílico usado como ingrediente principal,

e inclui um polímero convencional, por exemplo, Carbopol® (Noveon, USA) etc. A concentração do polímero de carbóxi vinila usado na presente invenção é, em geral, de cerca de 0,1 - 2,0% (p/p). Goma gelana, que é um polisacarídeo produzido por um micro-organismo, *Sphingomonas elodea*, é usado, em geral, em pluralidade de alimentos etc. Especialmente, goma gelana de baixo teor de acetila, cujo nome comercial é Gelrite® e assim por diante, são usadas de preferência. A concentração de goma gelana usada na presente invenção é, em geral, de cerca de 0,1 - 2,0% (p/p). Quando polímero de carbóxi vinila e goma gelana são usados simultaneamente e a formulação que contém os dois ingredientes é pulverizada e posta em contato com uma descarga nasal (muco nasal), a sensibilidade da descarga nasal (muco nasal) contra o íon da formulação é inverso, desse modo, a viscosidade da mesma é reduzida inicialmente e a formulação dispersa-se em uma ampla área da cavidade nasal, e depois a viscosidade é mantida (aumentada), para tornar possível uma longa permanência em uma cavidade nasal, o que é um perfil ideal. A concentração total de polímero de carbóxi vinila e goma gelana usada na presente invenção é, em geral de 0,2 - 4,0% (p/p), e a relação de ambos é ajustada em resposta à mudança de viscosidade na ocasião em que a formulação, que inclui um medicamento ativo, é posta em contato com a descarga nasal (muco nasal).

O espessante que é usado para espessar o polímero de carbóxi vinila significa um material básico solúvel em água, que pode se neutralizar e depois ionizar um polímero de carbóxi vinila ácido e, desse modo, ampliar estruturalmente o polímero de carbóxi vinila, para espessar o polímero de carbóxi vinil; e inclui, por exemplo, uma base inorgânica, tal como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; e uma base orgânica, tal como uma amina (por exemplo, di-isopropanolamina, trietanolamina e tripropanolamina), um aminoácido (por exemplo, arginina, lisina, e ornitina); e, de preferência, arginina, lisina e ornitina. O espessante que pertence ao aminoácido acima está contido, em geral, na faixa de peso de 1:0,5 a 1:3, de preferência, 1:1 a 1:2 contra polímero de carbóxi vinila. O pH do material básico solúvel em água, mencionado acima, pode ser ajustado para o âmbito desejado por neutrali-

zação do polímero de carbóxi vinila. O espessante pode ser usado em combinação com dois ou mais dos materiais acima.

O "ingrediente farmacêutico ativo" dissolvido no material de base de gel significa, nesse caso, um agente farmacêutico que é administrado, em geral, à área de pele e/ou mucosa, por exemplo, um agente farmacêutico para tratar topicamente inflamação, alergia etc., e um agente farmacêutico do qual se espera que aja sobre todo o corpo através de absorção da mucosa, sendo exemplificados absorção percutânea e absorção nasal, mas não estão limitados aos mesmos. O ingrediente farmacêutico ativo da presente invenção, que pode ser administrado à área da pele e/ou mucosa, inclui, por exemplo, um vasoconstritor local, tal como nitrato de nafazolina, cloridrato de tetra-hidrozolina, cloridrato de oximetazolina e cloridrato de tamazolina; um esteroide, tal como hidrocortisona, prednisolona, triancinolona acetonida, fosfato de dexametasona, flunisolida, fosfato de betametasona, dipropionato de beclometasona de sódio, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, furoato de fluticasona, budesonida, ciclosonida, propionato de butirato de betametasona e valerato de diflucortolona; um fármaco anti-inflamatório não esteroideal, tal como aspirina, ácido mefenâmico, ibuprofeno piconol, suprofen, bufexamac, bendazac, ufenamato, diclofenaco de sódio, indometacina, felbinac, cetoprofeno, flurobiprofeno, naproxeno, pranoprofeno, loxoprofeno de sódio, alminoprofeno, zaltoprofeno, piroxicam, meloxicam, lornoxicam, celecoxib e rofecoxib; um anti-histamínico, tal como difenidramina, fumarato de elemastina, cloridrato de triprolidina, cloridrato de isotipendila, tartarato de alimemazina, maleato de clorfeniramina e cloridrato de prometazina; um agente antialérgico, tal como cromolina de sódio, tranilast, fumarato de cetotifeno, anlexanox, hidrocloreto de azelastina, oxatomida, cloridrato de levocabastina, cloridrato de fexofenadina, cloridrato de epinastina, ebastina, cloridrato de cetirizina, besilato de bepotastina, cloridrato de olopatadina, loratadina, cloridrato de ozagrel, seratrodast, hidrato de pranlucastr, zafirlucast, montelukast de sódio e tosilato de suplatast; um agente antimicrobiano, tal como nadifloxacina, fosfato de clindamicina, levofloxacina, hidrato de cloridrato de pivoxil de cefcapeno, caritromicina, cefditoreno povoxila, clori-

drato de vancomicina, hidrato de meropenemo, fomoxef de sódio, cloridrato de cefotiamo hexetila, e orbifloxacina; um fármaco anti-vírus de herpes, tal como a ciclovir, cloridrato de valaciclovir e vidarabina; um agente anticitomegalovírus, tal como ganciclovir e hidrato de sódio de foscarnet; um agente antivírus de gripe, tal como fosfato de oseltamivir e hidrato de zanamivir; um agente antifúngico, tal como anfotericina B. fluconazol, itraconazol, micafungin sódio, cloridrato de terbinafina, cloridrato de neticonazol, laniconazol, luliconazol, liranafato, cloridrato de butenafina e cloridrato de amorolfina; um agente antisséptico, tal como pivodona-iodo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, e gluconato de clorexidina; um anestésico local, tal como lidocaína e dibucaína; um agente imunossupressor, tal como ciclosporina e hidrato de tacrolimus; um fármaco de vitamina D₃ ativo, tal como tacalcitol, calcipotriol, alfacalcidol, calcitriol e maxacalcitol; um fármaco para tratar alopecia, tal como minoxidila e cloreto de carprônio; um fármaco para tratar úlcera da pele, tal como alantoinato de cloro-hidrôxi de alumínio, tretinoína tocoferila, bucladesina de sódio, alprostadil alfadex e trafermina; um fármaco de vitamina B12, tal como cianocobalamina e mecobalamina; um fármaco de vitamina K, tal como fitonadiona e menatetrenona; um antiplasmínico, tal como ácido epsilon-aminocaproico e ácido tranexâmico; um fármaco antiseptilético, tal como clonazepam, carbamazepina e zonisamida; um hipnótico, tal como triazolam, brotizolam, tartarato de zolpidem, quasepam, nitrazepam e diazepam; um antidepressivo, tal como hidrato de cloridrato de paroxetina, etizolam, maleato de fluvoxamina, cloridrato de milnacipran e cloridrato de imipramina; um agente antipsicótico, tal como lanzapina, risperidona e fumarato de quetiapina; um fármaco para tratar demência, tal como cloridrato de donepezila e nicergolina; um fármaco para tratar mal de Parkinson, tal como apomorfina, cabergolina, mesilato de pergolida, mesilato de bromocriptina, cloridrato de amantadina e droxidopa; um fármaco cerebroprotetor, tal como edaravona; um analgésico, tal como morfina, oxicodona, fentanila, cloridrato de buprenorfina e tartarato de butorfanol; um auxiliar para parar de fumar, tal como nicotina; um fármaco para tratar enxaqueca, tal como tartarato de ergotamina, sumatriptano, zolmitriptano, bromidrato de eletriptano, benzoato

de rizatriptano, naratriptano, frovatriptano, almotriptano e avitriptano; uma vitamina, tal como cianocobalamina e mecobalamina; um hormônio esteroide sexual, tal como estradiol, estriol, progesterona e testosterona; um agente de desintoxicação de metal, tal como mesilato de deferoxamina; um antisussí-

5 geno/fármaco antisussígeno, tal como fosfato de codeína e cloridrato de isoproterenol; um antiemético, tal como cloridrato de ondansetrona, cloridrato de ramosetrona, cloridrato de tropisetrona, cloridrato de granisetrona, metoclopramida, domperidona e citrato de mosaprida; um agente anticâncer, tal como acetato de goserelina, bicalutamida, tegafur, paclitaxel, citrato de ta-

10 moxifeno, cloridrato de gencitabina, doxifluridina, capecitabina, mesilato de imatinib, rituximag, gefitinib, trastuzumab, hidrato de paclitaxel e decetaxel; um agente anti-hipertensivo, tal como candesartan cilexetila, valsartan, losartan de potássio, telmisartan, olesartan medoxomila, besilato de anlodipina, nifedipina, cloridrato de benidipina, cloridrato de nicardipina, nilvadipina, a-

15 zelnidipina, cloridrato de manidipina, cloridrato de diltiazem, maleato de enalapril, cloridrato de imidapril, cloridrato de temocapril, perindopril erbumina, carvedilol, fumarato de bisoprolol, cloridrato de propanolol, e atenolol; um fármaco para tratar disúria, tal como cloridrato de tansulosina e naftopidila; um fármaco antiúlcera, tal como cimetidina, cloridrato de ranitidina, famotidi-

20 na e nizatidina; um agente cardiotônico, tal como cloridrato de dopamina e cloridrato de dobutamina; um broncodilatador, tal como bromidrato de fenoterol, brometo de ipratrópio e brometo de oxitrópio; um agente antiobesidade, tal como mazindol e peptídeo YY; um agente autonômico, tal como metilsulfato de neostigmina; um fármaco para tratar angina, tal como nitroglice-

25 rina, dinitrato de isossorbeto e nicorandila; um agente antiplaqueta, tal como cloridrato de ticlopidina, cilostazol, cloridrato de sarpogrelato e beraprost de sódio; um fármaco antidiabético, tal como voglibose, acarbose, glimepirida, nateglinida, cloridrato de metformin, cloridrato de pioglitazona e gliclazida; um fármaco redutor de lipídios, tal como pravastatina de sódio, sinvastatina,

30 fluvastatina de sódio, hidrato de cálcio de atorvastatina, pitavastatina de cálcio, rosuvastatina de cálcio e bezafibrato; um fármaco anti-arrítmico, tal como cloridrato de pilsicainida, cloridrato de mexiletina e fosfato de disopirami-

da; um relaxante muscular, tal como baclofeno, piracetane, cloridrato de eperisone e cloridrato de tizanidina; um fármaco anti-reumático, tal como bucilamina, metotrexato, infliximab, farnesilato de prednisolona e actarita, além disso, um LHRH (hormônio liberador de hormônio luteinizante) como fármaco de peptídeo/proteináceo; um fator liberador de hormônio de crescimento; um derivado de somatostatina, um hormônio pituitário posterior, tal como vasopressin e acetato de desmopressin; uma oxitocina; um derivado de hiru-
 5 rudina; uma encefalina; um derivado de ACTH (hormônio adrenocorticotrópico); um derivado de bradiceína; uma insulina; um derivado de glucagônio; um hormônio de crescimento; um hormônio liberador de hormônio de crescimento; um hormônio luteinizante; um fator de crescimento semelhante à insulina; um peptídeo relacionado ao gene de calcitonina; um derivado de peptídeo natriurético atrial; um interferon; uma interleucina; uma eritropoietina; um fator estimulador de colônias de granulócitos; um fator estimulante de
 10 colônias de macrófagos; um hormônio paratireoide; um hormônio liberador de hormônio paratireoide; uma prolactina; um hormônio liberador de tirotropina; uma angiotensina; uma calcitonina; um derivado de Gn-RH (hormônio liberador de gonadotropina), tal como acetato de leuprorelina, acetato de buserelina e acetato de nafarelina; um fármaco trombolítico, tal como tisoquinase, alteplase, monteplase, pamiteplase e nasaruplase; uma vacina, tal
 20 como vacina HA contra gripe, vacina pneumocócica, vacina contra hepatite B adsorvida recombinante. O ingrediente farmacêutico ativo pode estar contido em 0,001 - 10% (p/p), mas o teor do mesmo não está limitado e a formulação de gel pode conter uma pluralidade de ingredientes farmacêuticos.

25 Quando é usado um medicamento ativo insolúvel em água, uma formulação que contém o medicamento pode ficar turva. Mas, o medicamento ativo não está precipitado e, portanto, não há problema em usar o mesmo por meio de uma operação de pulverização normal. Pelo contrário, é preferível usar um solubilizante na formulação ou preparar a formulação com o
 30 medicamento ativo, que está previamente dissolvido em um solvente orgânico solúvel em água, quando um medicamento ativo solúvel em uma formulação pode ser melhor absorvido em um local-alvo (mucosa nasal no caso de

uma pulverização nasal). O solvente orgânico solúvel em água inclui um álcool inferior, tal como etanol e isopropanol; um glicol, tal como propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol e polietilenoglicol com um peso molecular de 300 - 500. Além disso, o solubilizante usado nesse caso pode ser selecionado de uma pluralidade de tensoativos, dependendo da solubilidade do medicamento ativo.

Além disso, é útil suspender um medicamento ativo por adição de um agente de suspensão apropriado. O agente de suspensão inclui, por exemplo, uma pluralidade de tensoativos, tais como éster de ácido graxo de sacarina, estearato de polioxil 40, polioxietileno (60), polioxietileno de óleo de mamona hidrogenado, polissorbato 80, monoestearato de glicerila, monoestearato de sorbitano e monopalmitato de sorbitano.

Além disso, também é útil emulsificar o material de base de gel por adição de um agente de emulsificação apropriado e, depois, adicionar um medicamento ativo ao mesmo; ou emulsificar o próprio medicamento ativo. O agente de emulsificação usado no presente pode ser selecionado de uma pluralidade de tensoativos.

O termo "mucosa", tal como usado no presente, refere-se a uma camada epitelial originada de ectoderma, coberta em uma célula epitelial; como exemplo da mesma, são exemplificados a cavidade nasal, olho, ouvido, cavidade oral, reto, vagina, genitália, uretra, ânus etc. O termo "pele", usado no presente, refere-se a uma camada que cobre a superfície do corpo; e o exemplo da mesma inclui uma camada da mão, dedo, perna, corpo, virilha, escalpo, a área em torno do ânus, a área em torno da genitália etc.

O termo "pele/mucosa", usado no presente, significa "pele e/ou mucosa", que é usado a fim de abranger um local-alvo que tem tanto pele como mucosa, tal como a área em torno do ânus ou a área em torno da genitália.

A viscosidade definida no presente pode ser medida, por exemplo, pela medição de viscosidade por viscosímetro de tubo capilar, a medição de viscosidade por viscosímetro rotativo etc., que estão descritos na Determinação de Viscosidade na Farmacopéia Japonesa (capítulo dos Testes Ge-

rais).

A viscosidade da formulação de gel usada no presente é, em geral de 50 mPa.s a 5000 mPa.s, de preferência, 100 mPa.s a 4000 mPa.s, de modo particularmente preferido, 500 mPa.s a 3000 mPa.s, e, de modo especialmente preferido, 2000 mPa.s a 2500 mPa.s.

O termo "razão de retenção de viscosidade", definido no presente, refere-se a uma quantidade da viscosidade da partícula da formulação que acabou de ser pulverizada contra a formulação de gel pulverizada previamente.

Na presente invenção, a taxa de retenção de viscosidade da partícula da formulação pulverizada por meio da presente operação de pulverização é, de preferência, de 50% ou mais.

O tamanho de partícula médio da partícula da formulação pulverizada na presente invenção pode ser medido, por exemplo, com um analisador de tamanho de partícula que usa um método de dispersão de luz.

O tamanho de partícula médio da mesma na presente invenção está, de preferência, na faixa de 10 μm a 100 μm , e, de modo particularmente preferido, na faixa de 50 μm a 100 μm .

A "taxa residual" definida no presente refere-se a uma taxa da quantidade da formulação de gel que permanece no recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) no momento em que a preparação adesiva para a mucosa, do tipo gel, para gotas nasais é pulverizada e a operação de pulverização não pode ser realizada, pela quantidade total antes do uso.

A taxa residual da presente invenção é, em geral, de 20% ou menos, de preferência, 15% ou menos, e de modo particularmente preferido, 10% ou menos.

A "quantidade prefixada" definida no presente refere-se a uma quantidade ou âmbito de quantidade da formulação que é pulverizada através de uma dose da pulverização nasal, que está fixada previamente. Por exemplo, quando está definido que cerca de 100 mg da formulação são pulverizados através de uma dose da operação de pulverização, a quantidade

prefixada é de 100 mg.

Na presente invenção, é preferível que a formulação pulverizada na quantidade prefixada de $\pm 10\%$ seja de 70% ou mais, e, de modo particularmente preferido, 80% ou mais.

5 O agente antisséptico definido no presente inclui, mas não está limitado a, cloreto de benzalcônio e cloreto de benzetônio. O conservante inclui, mas não está limitado a, parabeno, tal como metilparabeno e propilparabeno. No presente, a quantidade usual de um aditivo significa uma quantidade de aditivo que é permitida, por exemplo, como aprovação farmacêutica,
10 que é facilmente avaliada com a quantidade de um produto farmacêutico aprovado, uma estrutura do mesmo etc. por alguém versado na técnica.

O recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), usado no presente, inclui um recipiente, tal como exemplificado na figura 1
15 dos desenhos anexos.

O recipiente de pulverização é um recipiente de bomba sem ar, que é operado do seguinte modo:

remover a tampa do recipiente; e
empurrar para baixo o flange anular da bomba, que está ligado
20 na cabeça do recipiente

pulverizar da saída de pulverização o conteúdo na câmara de sucção da bomba, que já foi aspirado pelo interior do recipiente, e, simultaneamente,

deslizar o corpo da válvula corredeira para cima, relacionando a
25 absorção ao esvaziamento do interior do recipiente, sendo que a circunferência do corpo da válvula corredeira é preparada de tal modo que a superfície externa anular do corpo pode se mover tal como uma vedação, entrando em contato íntimo com a superfície interna do recipiente.

Um recipiente de pulverização com o mecanismo acima mencionado já foi publicado como recipiente de bomba sem ar, sendo que não foi mencionado o uso para pulverização nasal (JP-A-2003-212262); porém, desejava-se reduzir espaço inútil, que não contribui em extensão máxima para
30

a operação de pulverização, e para tornar possível substituir o ar uniformemente na câmara de sucção com uma formulação, ao carregar a câmara de sucção, como um recipiente de pulverização (do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) para a formulação do tipo gel, como na presente invenção.

5 Especialmente, esperava-se que a quantidade residual no recipiente, no momento em que a formulação do tipo gel, não fluida, da presente invenção era pulverizada, seria maior do que a de uma formulação convencional, devido à sua retenção deficiente. Desse modo, os inventores aperfeiçoaram adicionalmente o recipiente de pulverização sem ar, convencional, isto é, colocando um anel para reduzir espaço inútil, tal como mostrado no plano da metade direita da figura 2, e ainda, com um determinado ângulo de inclinação no corpo da válvula corredeira, que, normalmente, é uma superfície plana. Através dos aperfeiçoamentos, os inventores descobriram que é possível remover facilmente o ar no recipiente e, ainda, praticamente remover completamente o volume morto, colocando um anel com o mesmo ângulo de inclinação, para ajustar, quase completamente, as superfícies entre o corpo da válvula corredeira e o anel no momento da pulverização. Desse modo, os presentes inventores descobriram um sistema, no qual a quantidade residual pode ser muito pequena, no momento da pulverização. Além disso, o recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), que é usado na presente invenção e tem as propriedades acima, tal como mostrado nas figuras 1 e 2, pode fornecer uma quantidade de pulverização precisa, tal como um produto farmacêutico comum. Quando o determinado ângulo de inclinação do corpo da válvula corredeira é pequeno, pode-se reter um espaço de ar na parte do ressalto do corpo do recipiente; enquanto, quando o ângulo é grande, pode-se reter um espaço de ar na parte inferior da válvula corredeira; ambos são inconvenientes. O ângulo é, de preferência, de 5 - 30°, de modo particularmente preferido, 15 - 25°.

30 Além disso, o recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), usado no presente, não é um sistema que absorve ar externo e,

desse modo, tem uma propriedade muito útil como uma preparação farmacêutica, que é a de dificilmente sofrer contaminação por micro-organismos pelo ar externo. Portanto, o recipiente de pulverização é um sistema de administração muito útil para pulverização nasal, do ponto de vista de segurança e custo de produção, porque não é necessário usar nenhum agente antisséptico ou conservante excessivo.

O ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração na invenção pode ser usado ajustando qualquer um ou todos os ângulos entre 0° e 360° . Por exemplo, a preparação pulverizável acima mencionada para pulverização nasal pode ser usada de tal modo que a posição do corpo para administração (o ângulo da cabeça do paciente) e o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração podem ser variados, tal como mostrado na figura 3 dos desenhos anexos. Isto quer dizer que a presente preparação pode ser pulverizada em qualquer um dos ângulos: isto é, em torno de 0° , que é um ângulo disponível em uma pulverização nasal convencional, 45° - 60° , que é difícil de ser pulverizado, e 180° , que é impossível de ser pulverizado.

Na presente invenção, ao inclinar a cabeça do paciente para trás e usar o recipiente de pulverização em um ângulo de 65° - 180° , acredita-se que a concha nasal (meato nasal) mude de uma direção paralela para a direção vertical, de modo que a formulação possa ser dispersada e aderida, primeiramente, na ponta da concha nasal. E depois, a formulação capturada/aderida na concha nasal é levada para trás por meio da gravidade e movimento ciliar das células ciliadas que cobrem a mucosa, para dispersar-se em uma área ampla na concha nasal.

Portanto, o ângulo entre a posição do corpo para administração e o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração podem ser ajustados em qualquer ângulo de 0° - 180° , de preferência, 45° - 180° , de modo particularmente preferido, 65° - 180° , de modo especialmente preferido, em torno de 135° , no qual a concha nasal (meato nasal) é posto em uma direção vertical, e é especialmente vantajoso dispersar em uma área ampla da concha nasal. A posição do corpo pode ser selecionada da

posição em pé, posição sentada, posição deitada sobre as costas, deitada sobre o lado etc., isto é, qualquer posição está disponível. A preparação para pulverização nasal da invenção pode ser usada em qualquer ângulo de pulverização para administração.

5 EXEMPLO

Doravante, a invenção é ilustrada com base em exemplos e experiências, mas não está limitada aos mesmos. Algumas preparações da presente invenção, que foram formuladas com um ingrediente farmacêutico ativo efetivo, foram mostradas na parte final do presente como exemplos de
10 preparação, enquanto para alguns testes fisiológicos, foram preparados os seguintes 9 tipos de preparações adesivas para pele/mucosa do tipo gel, cada qual com uma viscosidade diferente, com alguns ingredientes mencionados abaixo, sem qualquer ingrediente farmacêutico ativo, e submetidas aos seguintes testes fisiológicos.

15 Nos exemplos e experiências abaixo, cada viscosidade foi medida a 20°C com um viscosímetro do tipo C.

Os exemplos 1 - 3 são formulações de gel que são preparadas por adição da mesma quantidade de cloreto de sódio como agente modulador de viscosidade a cada formulação, sem usar uma força de cisalhamento,
20 que têm viscosidades, em cada caso, de 1000, 2000 e 3000 mPa.s. (As viscosidades dos exemplos 1 - 3, que são preparados em adicionar cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade são, em cada caso, de 31000 mPa.s, 35000 mPa.s, e 36000 mPa.s.)

Os exemplos 4 - 7 são formulações de gel que são preparadas
25 com uma força de cisalhamento. Aos exemplos 6 e 7 é adicionado, ainda, cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade, junto com uma força de cisalhamento. Cada viscosidade dos exemplos 4 - 7 é ajustada para 2500 mPa.s. (A viscosidade do exemplo 4, que é preparado sem usar qualquer força de cisalhamento é de 23000 mPa.s. A viscosidade do exemplo 5
30 que é preparado sem usar qualquer força de cisalhamento e as viscosidades do exemplo 6 e exemplo 7, que são preparadas sem usar cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade e nenhuma força de cisalhamento

to são todas de 34000 mPa.s.)

O exemplo 8 é uma formulação com a mesma composição dos exemplos 4 - 7, sendo que a viscosidade é ajustada para 2500 mPa.s, com um agente modulador de viscosidade, sem qualquer força de cisalhamento.

- 5 (A viscosidade do exemplo 8, que é preparado sem adição de cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade, é de 34000 mPa.s.)

Um exemplo comparativo de como uma formulação de controle dos exemplos 4 - 8 foi preparada sem usar qualquer agente modulador de viscosidade nem qualquer força de cisalhamento externa, sendo que a viscosidade era de 2500 mPa.s.

Ingredientes	Quantidade (% (p/p))		
	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3
polímero de carbóxi vinila	0,42	0,53	0,56
L-arginina	0,74	0,95	1,0
Edetato dissódico	0,05	0,05	0,05
polissorbato 80	0,1	0,1	0,1
glicerina concentrada	1,0	1,0	1,0
cloreto de sódio	0,5	0,5	0,5
água purificada	97,19	96,87	96,79
Total	100%	100%	100%
Viscosidade detectada	1000 mPa's	2000 mPa's	3600 mPa's

Ingredientes	Quantidade (% (p/p))					
	Exemplo 4	Exemplo 5	Exemplo 6	Exemplo 7	Exemplo 8	Ex. Comp. 9
polímero de carbóxi vinila	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,085
L-arginina	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	0,17
cloreto de sódio	-	-	0,125	0,25	0,5	-
água purificada	99,25	98,5	98,375	98,25	98,0	99,745
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Viscosidade detectada	Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).				2500 mPa's	2500 mPa's

Os recipientes usados para os testes são os seguintes recipientes de pulverização, que podem pulverizar cerca de 100 mg em uma opera-

ção.

Recipiente da presente invenção: um recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) (bomba para pulverizar 100 mg, quantidade

5 carregada: 5 g).

Recipiente de controle (1): um recipiente de pulverização de uma preparação comercial, que tem uma estrutura dupla, em que a estrutura interna está na forma de um pilão, caracterizado por minimizar a quantidade remanescente no recipiente (bomba de 100 mg, quantidade carregada: 5 g).

10 Recipiente de controle (2): um recipiente de pulverização convencional (bomba de 100 mg, quantidade carregada: 5 g).

Testes para a quantidade remanescente no recipiente, quantidade pulverizada dentro de um âmbito prefixado e frequência de pulverização

Cerca de 5,0 g de cada formulação do Exemplo 1 - Exemplo 8

15 foram pesados exatamente e carregados nos três tipos de recipientes de pulverização: recipiente da invenção, recipiente de controle (1) e recipiente de controle (2), que foram pesados previamente no estado vazio. Os recipientes foram inclinados a um ângulo entre 0° - 180° mostrado nas tabelas 1 e 2. A quantidade de pulverização de cada ativação da operação de pulverização

20 foi medida calculando a diferença de peso entre antes e depois da ativação, e a medição foi repetida até a formulação ter sido descarregada quase completamente. A Tabela 1 mostra o resultado usando o recipiente da invenção, e a Tabela 2 mostra o mesmo usando os recipientes de controle.

Além disso, como uma distribuição (%) da formulação carregada

25 no recipiente, depois da pulverização, foram calculados

o remanescente (%) no recipiente, no momento em que a operação de pulverização com a bomba se torna impossível,

"formulação (%) pulverizada dentro de 100 ± 10 mg", que significa a taxa da quantidade cumulativa da formulação pulverizada na faixa da

30 quantidade prefixada ($100 \text{ mg} \pm 10 \%$), pela quantidade total da formulação,

e

"formulação (%) pulverizada fora de 100 ± 10 mg", que significa

a taxa da formulação pulverizada fora do âmbito, usando as seguintes fórmulas. Os resultados também são mostrados nas Tabelas 1 e 2.

$$5 \quad \text{Remanescente no recipiente (\%)} = \frac{\text{remanescente no recipiente (g)}}{\text{quantidade de carga inicial (g)}} \times 100$$

Formulação (%) pulverizada dentro de 100 ± 10 mg = A quantidade cumulativa (g) da formulação pulverizada na faixa de 100 ± 10 mg / quantidade de carga inicial (g) x 100

$$10 \quad \text{Formulação (\%)} \text{ pulverizada fora de } 100 \pm 10 \text{ mg} = \frac{\text{A quantidade cumulativa (g) da formulação pulverizada fora do âmbito de } 100 \pm 10 \text{ mg}}{\text{quantidade de carga inicial (g)}} \times 100$$

Além disso, é mostrada nas mesmas a frequência das ativações, que podem ser pulverizadas na faixa de 100 ± 10 mg.

Tabela 1: Resultados de teste usando o recipiente da invenção

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 $\pm$ 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 $\pm$ 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 $\pm$ 10 mg	
Recipiente da invenção	0°	Exemplo 1	1000	7,1	87,8	5,1	44
		Exemplo 2	2000	7,2	87,6	5,2	44
		Exemplo 3	3600	7,3	87,7	5,0	44
		Exemplo 4	2500	7,1	87,9	5,0	44
		Exemplo 5	2500	7,2	87,7	5,1	44
		Exemplo 6	2500	7,2	87,8	5,0	45
		Exemplo 7	2500	7,2	87,6	5,2	44
		Exemplo 8	2500	7,1	87,9	5,0	45
	25°	Exemplo 2	2000	-	-	-	-
		Exemplo 7	2500	7,1	87,8	5,1	45
	45°	Exemplo 2	2000	7,1	87,7	5,2	44
		Exemplo 7	2500	7,2	87,6	5,2	44
	65°	Exemplo 2	2000	7,1	87,4	5,5	44
		Exemplo 7	2500	7,1	87,7	5,2	45

Continuação

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas-póes pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
	90°	Exemplo 2	2000	7,1	87,8	5,1	44
		Exemplo 7	2500	7,2	87,5	5,3	44
	180°	Exemplo 2	2000	7,1	87,7	5,2	44
		Exemplo 7	2500	7,2	87,8	5,0	45

Tabela 2: Resultados de teste usando o recipiente de controle (1) e o recipiente de controle (2)

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas-gões pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente de controle (1)	0°	Exemplo 1	1000	24,4	65,4	10,2	33
		Exemplo 2	2000	27,7	61,0	11,3	31
		Exemplo 3	3600	31,3	54,7	14,0	28
		Exemplo 4	2500	26,2	62,1	11,7	32
		Exemplo 5	2500	28,1	59,7	12,2	30
		Exemplo 6	2500	27,3	60,0	12,7	30
		Exemplo 7	2500	28,4	58,4	13,2	30
		Exemplo 8	2500	28,0	59,7	12,3	30

Continuação		Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas-póes pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
						Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente de controle (2)	0°	Exemplo 1	1000	28,5	55,1	16,4	28		
		Exemplo 2	2000	32,8	47,2	20,0	24		
		Exemplo 3	3600	38,6	39,2	22,2	20		
		Exemplo 4	2500	30,9	50,5	18,6	26		
		Exemplo 5	2500	31,6	49,2	19,2	25		
		Exemplo 6	2500	31,8	48,1	20,1	24		
		Exemplo 7	2500	32,7	47,3	20,1	24		
		Exemplo 8	2500	34,5	46,8	18,7	24		

Quando é usado o presente sistema usando o recipiente da presente invenção, a taxa de distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização, pode ser quase constante, mesmo se a formulação for altamente viscosa, isto é, é quase constante, sem ser afetada pela viscosidade ou pelo ângulo de pulverização para administração. Os resultados mostraram que a quantidade remanescente no recipiente era baixa (cerca de 7,1%), e a quantidade de formulação pulverizada dentro do âmbito prefixado era alta (cerca de 87,7%). Por outro lado, ao usar o recipiente de controle (1) e o recipiente de controle (2), a taxa de distribuição foi afetada pela viscosidade, tal como mostrado na tabela 2 abaixo, isto é, a quantidade remanescente nos recipientes aumenta e a quantidade de formulação pulverizada dentro do âmbito prefixado diminui, à medida que a viscosidade aumentava.

A seguir, os resultados mostrados na Tabela 1 e Tabela 2 acima foram reconstituídos classificando os resultados na base do ângulo de pulverização para administração e do tipo das preparações, e os resultados reconstituídos são mostrados na Tabela 3 - Tabela 8.

Os resultados em que o ângulo de pulverização para administração é 0°, estão resumidos na tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5, que estão classificados na base de cada viscosidade e cada recipiente de pulverização. Os resultados mostraram que o presente sistema, usando o recipiente da invenção, é muito útil. Além disso, a Figura 4, a Figura 5 e Figura 6 mostram gráficos na base dos resultados na Tabela 3 - Tabela 5, mostram a relação entre a viscosidade e a estabilidade com relação à quantidade pulverizada, comparando entre cada recipiente de pulverização. Esses gráficos também mostram que o presente sistema é útil.

Tabela 3: Taxa de distribuição (%) da formulação, depois de pulverização com uma viscosidade de (1000 mPa.s) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas-póes pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	0°	Exemplo 1	1000	7,1	87,8	5,1	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 1	1000	24,4	65,4	10,2	33
Recipiente de controle (2)		Exemplo 1	1000	28,5	55,1	16,4	28

Tabela 4: Taxa de distribuição (%) da formulação, depois de pulverização com uma viscosidade de (2000 mPa.s) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	0°	Exemplo 2	2000	7,2	87,6	5,2	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 2	2000	27,7	61,0	11,3	31
Recipiente de controle (2)		Exemplo 2	2000	32,8	47,2	20,0	24

Tabela 5: Taxa de distribuição (%) da formulação, depois de pulverização com uma viscosidade de (3600 mPa.s) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	0°	Exemplo 3	3600	7,3	87,7	5,0	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 3	3600	31,3	54,7	14,0	28
Recipiente de controle (2)		Exemplo 3	3600	38,6	39,2	22,2	20

Além disso, os resultados da distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização, sendo que o Exemplo 2 ou o Exemplo 7 é selecionado como um conteúdo da preparação, estão resumidos na Tabela 6 - Tabela 11, que são classificados na base de cada ângulo de pulverização para administração e cada recipiente de pulverização. Os resultados mostraram que o presente sistema, usando o recipiente da invenção, tem uma taxa residual baixa e possibilita uma pulverização muito estável, em qualquer ângulo de pulverização. Além disso, as Figura 7 - Figura 9, que apresentam gráficos na base dos resultados nas Tabela 6 - Tabela 8, mostram a relação entre o ângulo de pulverização para administração e a estabilidade com referência à quantidade pulverizada, comparando entre cada recipiente de pulverização. Esses gráficos mostram que apenas o sistema da presente invenção é capaz de ser usado em um ângulo de pulverização de 65° ou 90°.

Tabela 6: Taxa de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, que tem uma viscosidade (2000 mPa.s) e um ângulo de pulverização (45°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativa-gões pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	45°	Exemplo 2	2000	7,1	87,7	5,2	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 2	2000	35,7	48,5	15,8	25
Recipiente de controle (2)		Exemplo 2	2000	40,3	34,3	25,4	18

Tabela 7: Taxa de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, que tem uma viscosidade (2000 mPa.s) e um ângulo de pulverização (65°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas-póes pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	65°	Exemplo 2	2000	7,1	87,4	5,5	44
Recipiente de controle (1)		Exemplo 2	2000	60,7	9,4	29,9	5
Recipiente de controle (2)		Exemplo 2	2000	72,8	0,0	27,2	0

Tabela 8: Taxa de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, que tem uma viscosidade (2000 mPa.s) e um ângulo de pulverização (90°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização		
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg
Recipiente da invenção	90°	Exemplo 2	2000	7,1	87,8	5,1
Recipiente de controle (1)		Exemplo 2	2000	70,7	0,0	29,3
Recipiente de controle (2)		Exemplo 2	2000	81,4	0,0	18,6
						Contagem de ativa-gões pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
						44
						0
						0

Tabela 9: Taxa de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, que tem uma viscosidade (2500 mPa.s) e um ângulo de pulverização (45°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas-póes pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	45°	Exemplo 7	2500	7,1	87,9	5,0	45
Recipiente de controle (1)		Exemplo 7	2500	36,1	46,8	17,1	24
Recipiente de controle (2)		Exemplo 7	2500	47,2	30,5	22,3	15

Tabela 10: Taxa de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, com uma viscosidade (2500 mPa.s) e um ângulo de pulverização (65°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização		
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg
Recipiente da invenção	65°	Exemplo 7	2500	7,2	87,5	5,3
Recipiente de controle (1)		Exemplo 7	2500	62,9	8,1	29,0
Recipiente de controle (2)		Exemplo 7	2500	79,2	0,0	20,8
						Contagem de ativações pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
						44
						4
						0

Tabela 11: Taxa de distribuição (%) da formulação depois da pulverização, com uma viscosidade (2500 mPa.s) e um ângulo de pulverização (90°) em cada recipiente de pulverização

Tipo de recipiente	Ângulo de pulverização para administração	Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Distribuição (%) da formulação carregada no recipiente, depois da pulverização			Contagem de ativas-póes pulverizadas dentro de 100 ± 10 mg
				Remanescente no recipiente	Formulação pulverizada dentro de 100 ± 10 mg	Formulação pulverizada fora de 100 ± 10 mg	
Recipiente da invenção	90°	Exemplo 7	2500	7,1	87,8	5,1	45
Recipiente de controle (1)		Exemplo 7	2500	77,5	0,0	22,5	0
Recipiente de controle (2)		Exemplo 7	2500	84,5	0,0	15,5	0

Comparação do tamanho de partícula médio

Cada tamanho de partícula médio das preparações adesivas para pele/mucosa do tipo gel da presente invenção e outras preparações adesivas para pele/mucosa do tipo gel, que foram pulverizadas, foi medido com um analisador de tamanho de partícula (Tabela 12). Os recipientes usados no presente eram todos o mesmo recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior).

Foi constatado que a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel pulverizada da presente invenção tem um tamanho de partícula pequeno, especialmente, um tamanho de partícula ideal (50 - 100 μm) como uma preparação de fármaco para administração intranasal, embora seja altamente viscosa.

Tabela 12: comparação do tamanho de partícula médio de cada formulação

Formulação	Viscosidade (mPa.s)	Ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração	Tamanho de partícula médio (μm)
Exemplo 1	1000	0°	74,8
Exemplo 2	2000	0°	75,3
Exemplo 3	3600	0°	87,5
Exemplo 4	2500	0°	71,1
Exemplo 5	2500	0°	233,4
Exemplo 6	2500	0°	69,8
Exemplo 7	2500	0°	66,6
Exemplo 8	2500	0°	77,3
Exemplo comparativo	2500	0°	77,5
hidroxipropilcelulose	1000	0°	294,1
hidroxipropilcelulose	2000	0°	531,6
carmelose de sódio	400	0°	88,4
carmelose de sódio	1000	0°	192,5
carmelose de sódio	2000	0°	254,9

Comparação de viscosidade realizada através da operação de pulverização

Cada viscosidade da preparação adesiva para pele/mucosa to

tipo gel da presente invenção da presente invenção e outra preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, antes/depois do momento de pulverização, foi medida e a variação devido à pulverização foi comparada uma com a outra (Tabela 13). Os recipientes usados no presente eram todos o mesmo recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior). Foi constatado que apenas a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel da presente invenção apresenta uma taxa de retenção de viscosidade muito alta. Especialmente, nos Exemplos 4 - 7, que foram preparados por adição de uma força de cisalhamento, para ajustar a viscosidade, não houve variação da viscosidade antes/depois do momento de pulverização, e era uma taxa de retenção de viscosidade muito alta.

Tabela 13: Comparação da viscosidade retida através da operação de pulverização

Formulação	Viscosidade antes da pulverização (mPa.s)	Viscosidade depois da pulverização (mPa.s)	Taxa de retenção de viscosidade (%)
Exemplo 1	1000	850	85.0
Exemplo 2	2000	1750	87.5
Exemplo 3	3600	3200	88.9
Exemplo 4	2500	2500	100.0
Exemplo 5	2500	2500	100.0
Exemplo 6	2500	2500	100.0
Exemplo 7	2500	2500	100.0
Exemplo 8	2500	2180	87.2
Exemplo comparativo	2500	1010	40.4
hidroxipropilcelulose	1000	55	5.5
hidroxipropilcelulose	2000	120	6.0
carmelose de sódio	400	1	0.3
carmelose de sódio	1000	18	1.8
carmelose de sódio	2000	75	3.8

15 Comparação do ângulo de dispersão de pulverização e dispersão de pulverização através da operação de pulverização

Usando cada uma das preparações adesivas para pele/mucosa

do tipo gel preparadas acima, que têm viscosidades diferentes e são preparadas por meio de processos diferentes, foram medidos o ângulo de dispersão e a dispersão de pulverização das mesmas e comparadas uma com a outra (Tabela 14). Os recipientes usados no presente são todos o mesmo
5 recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior).

Cada ângulo de dispersão de pulverização não foi afetado pela diferença de cada viscosidade (veja, por exemplo, a comparação entre os Exemplos 1 - 3). Nos Exemplos 4 - 7, que eram preparações adesivas para
10 pele/mucosa do tipo gel, preparadas por adição de uma força de cisalhamento para ajustar a viscosidade, cada ângulo de dispersão de pulverização apresentou tendência a estreitar-se. Entre esses exemplos, o Exemplo 6 e o Exemplo 7, que compreendem cloreto de sódio como um agente modulador de viscosidade, apresentaram tendência para apresentar um ângulo de dispersão de pulverização maior, comparado com o Exemplo 5, que não com-
15 prendeu cloreto de sódio.

Além disso, cada dispersão de pulverização também foi afetada pela adição de uma força de cisalhamento. Isto quer dizer, foi constatado que nos Exemplos 1 - 3 e Exemplo 8, ao quais não foi adicionada uma força
20 de cisalhamento, cada dispersão de pulverização foi localizada na periferia, enquanto nos Exemplos 4 - 7, aos quais foi adicionada uma força de cisalhamento, cada dispersão de pulverização era uniforme (veja Figuras 10 - 13).

Dessas descobertas, a preparação adesiva para pele/mucosa do
25 tipo gel da presente invenção pode ser controlada por ajuste da viscosidade adicionando um agente modulador de viscosidade e uma força de cisalhamento externa, de modo que o ângulo de dispersão de pulverização de um recipiente de pulverização, e a dispersão de pulverização podem atender uma finalidade. Por exemplo, quando o ingrediente farmacêutico ativo é um
30 composto iônico e está em um estado de solução, é possível ajustar o ângulo de dispersão de pulverização de um recipiente de pulverização e uniformizar a dispersão de pulverização adicionando apenas uma força de cisalha-

mento externa, uma vez que o ingrediente funciona como um agente modulador de viscosidade.

Tabela 14: Comparação do ângulo de dispersão de pulverização e dispersão de pulverização através da operação de pulverização

Formulação	Ângulo de dispersão de pulverização	Dispersão de pulverização	
		Resultado	Figura de referência
Exemplo 1	57,8	localizado na periferia	-
Exemplo 2	57,3	localizado na periferia	-
Exemplo 3	56,0	localizado na periferia	-
Exemplo 4	46,4	pulverizado uniformemente	-
Exemplo 5	18,8	pulverizado uniformemente	Figura 10
Exemplo 6	40,5	pulverizado uniformemente	Figura 11
Exemplo 7	45,5	pulverizado uniformemente	Figura 12
Exemplo 8	57,5	localizado na periferia	Figura 13

5 Comparação da viscosidade da formulação variada com descarga nasal preparada

Usando os seguintes ingredientes, foram preparadas preparações adesivas para pele/mucosa do tipo gel, compreendendo goma gelana. As preparações acima, Exemplo 5 - Exemplo 8, e o exemplo comparativo foram submetidas a um teste de comparação sobre a variação de viscosidade usando uma descarga nasal preparada (a composição é mostrada abaixo).

A descarga nasal preparada é uma preparação líquida, que compreende íons similares e concentração similar à descarga nasal humana. A descarga nasal preparada foi adicionada a cada uma das preparações e a mistura foi feita para ser uniformizada. Depois de cerca de 5 minutos, cada viscosidade foi medida. (quantidade da descarga nasal preparada adicionada foi mostrada como uma quantidade adicionada a 10 g de cada preparação).

Ingredientes	Quantidade (% (p/p))	
	Exemplo 9	Exemplo 10
polímero de carbóxi vinila	0,15	0,35
goma gelana	0,15	0,15
L-arginina	0,30	0,70
cloreto de sódio	—	0,27
água purificada	99,40	98,53
Total	100 %	100 %
Viscosidade detectada	2500 mPa·s	2500 mPa·s

[Composição da descarga nasal preparada]

NaCl	6,81 g
KCl	1,91 g
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0,59 g
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0,13 g
Total	1000 ml

A "descarga nasal preparada" acima é preparada com base na composição descrita no documento Japanese Society for Public Health (Morio SABURI, et al., Vol. 39, No. 6 P341-346, 1992).

- 5 A variação na viscosidade de cada preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel da presente invenção pela adição de uma descarga nasal preparada é mostrada na figura 14. Todos os recipientes usados no teste eram o mesmo recipiente de pulverização para uma formulação de gel
- 10 or). No Exemplo comparativo, no qual a viscosidade não foi ajustada por adição de um agente modulador de viscosidade ou de uma força de cisalhamento externa, foi observado que a viscosidade foi acentuadamente diminuída pela adição da descarga nasal preparada. Por outro lado, nos Exemplos 4 - 10, nos quais a viscosidade foi ajustada com um dos tratamentos acima
- 15 mencionados, a redução da viscosidade pôde ser cessada em um alto grau. Especialmente, deve ser observado que os Exemplos 9 e 10, que contêm goma gelana, eram mais resistentes a ser afetados pela mudança de viscosidade, aumentando a descarga nasal preparada, adicionada, do que os outros Exemplos, que não contêm goma gelana.

Comparação de estabilidade contra micro-organismos

0,2% de solução de goma gelana foram esterilizados por calor, para ser um componente da preparação. O recipiente de pulverização para uma formulação de gel ((recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior) e o recipiente de controle (2), que foram esterilizados por EOG, foram carregados com 5 g do conteúdo. 2,5 g do conteúdo foram pulverizados de cada recipiente, até que a quantidade remanescente do conteúdo em cada recipiente fosse de 50%, e cada recipiente foi armazenado em uma incubadora a 37°C ou à temperatura ambiente. Cada quantidade de micro-organismos foi observada ao longo do tempo e a estabilidade de cada recipiente contra micro-organismos foi comparada uma com a outra (Tabela 15). Foi constatado que a estabilidade contra micro-organismos usando o recipiente de pulverização para uma formulação de gel da presente invenção é superior à do recipiente convencional para pulverização nasal.

15 Tabela 15: Comparação da estabilidade contra micro-organismos

Formulação	Recipiente	Na incubadora a 37°C	À temperatura ambiente
0,2% de solução de goma gelana	Recipiente da invenção	Nenhuma mudança ao longo do tempo	Nenhuma mudança ao longo do tempo
0,2% de solução de goma gelana	Recipiente de controle (2)	Uma colônia de micro-organismos foi observada visualmente depois de 3 semanas	Uma colônia de micro-organismos foi observada visualmente depois de 7 semanas

Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina

A preparação preparada por adição de sódio de sacarina (com sabor doce) à formulação do Exemplo 2, sendo que a concentração de sódio de sacarina é de 0,5%, e solução de sódio de sacarina de 0,5% foi administrada nasalmente (uma ativação em cada uma das duas narinas, total 200 mg) a três indivíduos (3 indivíduos: A, B, C) em uma pluralidade de ângulos, usando o recipiente de pulverização nasal para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior, equipada com uma bomba, que pode ser pulverizada em 100 mg por uma

ativação. A um determinado período depois da administração, a cabeça de cada indivíduo foi colocada em posição vertical. O tempo necessário da administração até o tempo em que o indivíduo começa a sentir o sabor doce em cada teste foi registrado e um comparado com o outro (Tabela 16 - Tabela 19). Em todos os casos, a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel do Exemplo 2 necessitou de até mesmo mais tempo do que a solução do tipo não-gel normal para que cada indivíduo começasse a sentir o sabor doce, portanto, foi constatado que a retenção da preparação do tipo gel era suficientemente alta.

10 Tabela 16: Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina

(Caso em que a cabeça foi colocada em uma direção vertical, imediatamente após a administração)

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
0°	A	32 min 10 sec	Média	A	3 min 15 sec	Média
	B	37 min 30 sec	37 min 12 sec	B	4 min 30 sec	4 min 22 sec
	C	41 min 55 sec		C	5 min 20 sec	
25°	A	29 min 45 sec	Média	A	5 min 10 sec	Média
	B	39 min 45 sec	35 min 57 sec	B	3 min 35 sec	3 min 37 sec
	C	38 min 20 sec		C	2 min 05 sec	
45°	A	28 min 20 sec	Média	A	4 min 15 sec	Média
	B	36 min 35 sec	34 min 40 sec	B	2 min 30 sec	3 min 22 sec
	C	39 min 05 sec		C	3 min 20 sec	

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
65°	A	31 min 15 sec	Média	A	2 min 20 sec	Média
	B	35 min 05 sec	35 min 58 sec	B	1 min 45 sec	1 min 48 sec
	C	41 min 35 sec		C	1 min 20 sec	
90°	A	33 min 25 sec	Média	A	45 sec	Média
	B	39 min 25 sec	39 min 35 sec	B	15 sec	23 sec
	C	45 min 55 sec		C	10 sec	

Tabela 17: Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina

(Caso em que a cabeça foi colocada em uma direção vertical, 15 segundos após a administração)

5

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
65°	A	36 min 05 sec	Média	A	55 sec	Média
	B	39 min 05 sec	39 min 50 sec	B	1 min 15 sec	1 min 02 sec
	C	44 min 20 sec		C	55 sec	
90°	A	42 min 20 sec	Média	A	15 sec	Média
	B	33 min 10 sec	38 min 07 sec	B	10 sec	12 sec
	C	38 min 50 sec		C	5 sec	

Tabela 18: Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina

(Caso em que a cabeça foi colocada em uma direção vertical, 30 segundos após a administração)

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
65°	A	35 min 10 sec	Média	A	55 sec	Média
	B	40 min 55 sec	38 min 37 sec	B	15 sec	27 sec
	C	39 min 45 sec		C	10 sec	
90°	A	42 min 30 sec	Média	A	5 sec	Média
	B	35 min 45 sec	40 min 22 sec	B	10 sec	7 sec
	C	42 min 50 sec		C	5 sec	

5 **Tabela 19: Comparação de retenção intranasal usando preparação de sacarina**

(Caso da administração em posição deitada sobre as costas (135°) e mantendo a posição por 5 minutos)

Ângulo de pulverização	Preparação que compreende 0,5% de Na de sacarina do Exemplo 2			0,5% de solução de Na de sacarina em água		
135°	A	45 min 05 sec	Média	A	5 sec	Média
	B	29 min 50 sec	36 min 42 sec	B	5 sec	5 sec
	C	35 min 10 sec		C	5 sec	

Exemplo de preparação 01 (Exemplo 11): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo oximetazolina

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
cloridrato de oximetazolina	0,05
5 polímero de carbóxi vinila	0,40
L-arginina	0,30
cloreto de benzalcônio	0,01
água purificada	99,24
Total	100%

- 10 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 1000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 02 (Exemplo 12): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo tetra-hidrozzolina

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
cloridrato de tetra-hidrozzolina	0,10
maleato de clorofeniramina	0,50
lidocaína	0,30
20 glicirrizinato dipotássico	0,20
cloreto de benzentônio	0,01
polímero de carbóxi vinila	0,55
L-arginina	0,35
hidróxido de sódio	0,05
25 macrogol 400	3,00
água purificada	94,94
Total	100%

- 30 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 03 (Exemplo 13): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo propionato de fluticasona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	propionato de fluticasona	0,51
5	polímero de carbóxi vinila	0,53
	L-arginina	0,95
	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	2,00
	cloreto de sódio	0,125
10	água purificada	95,785
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2200 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 04 (Exemplo 14): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo propionato de fluticasona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	propionato de fluticasona	0,51
20	polímero de carbóxi vinila	0,35
	goma gelana	0,15
	L-arginina	0,55
	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	1,00
25	cloreto de sódio	0,25
	água purificada	97,09
	Total	100%

Exemplo de preparação 05 (Exemplo 15): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo furoato de mometasona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
30	furoato de mometasona	0,50
	polímero de carbóxi vinila	0,56

	L-arginina	1,00
	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	2,00
	cloreto de sódio	0,25
5	água purificada	95,59
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 06 (Exemplo 16): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo insulina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	insulina	0,1887
15	polímero de carbóxi vinila	0,30
	L-arginina	0,55
	glicerina concentrada	1,00
	cloreto de sódio	0,125
	água purificada	97,8363
20	Total	100%

A insulina é misturada em 10 partes de água purificada em peso. Enquanto isso, os outros ingredientes são misturados e a viscosidade da mistura é ajustada pelo meio tal como mencionado abaixo, e depois a solução de insulina é adicionada à mistura e a mistura resultante é agitada para ficar uniforme.

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 750 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 07 (Exemplo 17): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo levocabastina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	cloridrato de levocabastina	0,027
5	polímero de carbóxi vinila	0,50
	L-arginina	1,05
	éster de ácido graxo de sacarina	0,10
	glicerina concentrada	2,00
	cloreto de sódio	0,125
10	água purificada	96,198
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2700 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 08 (Exemplo 18): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo cromolina sódio

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
20	cromolina sódio	1,00
	maleato de clorofeniramina	0,25
	cloridrato de nafazolina	0,025
	polímero de carbóxi vinila	0,65
	L-arginina	0,65
25	cloreto de sódio	0,05
	edetato dissódico	0,10
	cloreto de benzalcônio	0,01
	água purificada	97,265
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta

velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 09 (Exemplo 19): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo fentanila

5	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	citrato de fentanila	0,157
	polímero de carbóxi vinila	0,55
	L-arginina	0,50
	polissorbato 80	0,10
10	glicerina concentrada	1,00
	cloreto de benzalcônio	0,01
	cloreto de sódio	0,125
	água purificada	97,558
	Total	100%

- 15 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

20 Exemplo de preparação 10 (Exemplo 20): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo fentanila

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	citrato de fentanila	0,157
	polímero de carbóxi vinila	0,175
25	goma gelan	0,175
	L-arginina	0,155
	polissorbato 80	0,10
	glicerina concentrada	1,00
	cloreto de benzalcônio	0,01
30	água purificada	98,228
	Total	100%

Exemplo de preparação 11 (Exemplo 21): Formulação de fármaco aplicável

à cavidade nasal, compreendendo fentanila

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
citrato de fentanila	0,628
polímero de carbóxi vinila	0,55
5 L-arginina	0,50
polissorbato 80	0,10
glicerina concentrada	1,00
cloreto de benzalcônio	0,01
<u>água purificada</u>	<u>97,212</u>
10 Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 12 (Exemplo 22): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo sumatriptano

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
sumatriptano	2,00
20 polímero de carbóxi vinila	0,50
L-arginina	0,50
polissorbato 80	0,10
glicerina concentrada	1,00
cloreto de benzalcônio	0,01
25 <u>água purificada</u>	<u>95,89</u>
Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 13 (Exemplo 23): Formulação de fármaco aplicável

à cavidade nasal, compreendendo buserelina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	acetato de buserelina	0,1575
	polímero de carbóxi vinila	0,50
5	L-arginina	0,45
	cloreto de sódio	0,25
	glicerina concentrada	1,50
	cloreto de benzalcônio	0,01
	água purificada	97,1325
10	Total	100%

Acetato de buserelina é misturado em 10 partes de água purificada em peso. Enquanto isso, os outros ingredientes são misturados e a viscosidade da mistura é ajustada pelo meio tal como mencionado abaixo, e depois a solução de acetato de buserelina é adicionada à mistura e a mistura resultante é agitada para ficar uniforme.

15 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 1500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-20 0.8S).

Exemplo de preparação 14 (Exemplo 24): Formulação de fármaco aplicável à cavidade nasal, compreendendo desmopressina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	acetato de desmopressina	0,01
25	polímero de carbóxi vinila	0,50
	L-arginina	0,40
	cloreto de sódio	0,125
	glicerina concentrada	1,50
	cloreto de benzalcônio	0,01
30	água purificada	97,455
	Total	100%

Acetato de desmopressina é misturado em 10 partes de água

purificada em peso. Enquanto isso, os outros ingredientes são misturados e a viscosidade da mistura é ajustada pelo meio tal como mencionado abaixo, e depois a solução de acetato de desmopressina é adicionada à mistura e a mistura resultante é agitada para ficar uniforme.

- 5 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

10 Exemplo de preparação 15 (Exemplo 25): Formulação de fármaco aplicável à pele, compreendendo loxoprofeno sódio

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
loxoprofeno sódio	1,134
polímero de carbóxi vinila	1,00
15 trietanolamina	1,30
etanol	20,00
1,3-butilenoglicol	5,00
água purificada	71,566
Total	100%

- 20 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

25 Exemplo de preparação 16 (Exemplo 26): Formulação de fármaco aplicável à pele, compreendendo loxoprofeno sódio

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
loxoprofeno sódio	1,134
N-metil-2-pirrolidona	2,50
30 polímero de carbóxi vinila	1,00
octildodecanol	1,00
estearato de polioxil 40	1,00

monoestearato de glicerila	1,00
hidróxido de sódio	0,40
1,3-butilenoglicol	5,00
água purificada	77,966

5 Total 100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 17 (Exemplo 27): Formulação de fármaco aplicável à pele, compreendendo maleato de clorofeniramina

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
maleato de clorofeniramina	1,00
15 lidocaina	0,50
l-mentol	5,00
dl-cânfora	2,00
polímero de carbóxi vinila	1,20
trietanolamina	1,68
20 etanol	50,00
1,3-butilenoglicol	10,00
água purificada	28,62
Total	100%

25 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 5000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 18 (Exemplo 28): Formulação de fármaco aplicável à pele, compreendendo aciclovir

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
aciclovir	5,00

	polissorbato 80	1,00
	polímero de carbóxi vinila	1,20
	octildodecanol	5,00
	estearato de polioxil 40	0,50
5	monoestearato de glicerila	0,50
	L-arginina	0,75
	1,3-butilenoglicol	5,00
	água purificada	81,05
	Total	100%

- 10 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 2500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

15 Exemplo de preparação 19 (Exemplo 29): Formulação de fármaco aplicável à pele, compreendendo lidocaína

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	lidocaína	7,00
	polímero de carbóxi vinila	1,20
20	octildodecanol	10,00
	estearato de polioxil 40	1,00
	monoestearato de glicerila	1,00
	hidróxido de sódio	0,48
	1,3-butilenoglicol	5,00
25	água purificada	74,32
	Total	100%

- 30 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 20 (Exemplo 30): Formulação de fármaco aplicável

à pele, compreendendo terbinafina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	cloridrato de terbinafina	1,00
	crotomitona 5,00	7,00
5	polímero de carbóxi vinila	0,60
	octildodecanol	5,00
	estearato de polioxil 40	0,50
	monoestearato de glicerila	0,50
	hidróxido de sódio	0,40
10	1,3-butilenoglicol	5,00
	água purificada	82,00
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 21 (Exemplo 31): Formulação de fármaco aplicável à pele, compreendendo lanoconazol

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
20	lanoconazol	1,0
	crotamitona	5,0
	óleo de mamona hdrogenado 40 de polioxietileno	1,0
	polímero de carbóxi vinila	1,0
25	trietanolamina	1,0
	etanol	55,0
	1,3-butilenoglicol	10,0
	água purificada	26,0
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 10.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta

velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 22 (Exemplo 32): Formulação de fármaco aplicável à pele, compreendendo lanoconazol

5	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	lanoconazol	1,00
	crotamitona	5,00
	polímero de carbóxi vinila	1,00
	octildodecanol	10,00
10	estearato de polioxil 40	0,50
	monoestearato de glicerila	0,50
	hidróxido de sódio	0,40
	1,3-butilenoglicol	5,00
	água purificada	76,60
15	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 23 (Exemplo 33): Formulação de fármaco aplicável à pele, compreendendo propionato de butirato de betametasona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	propionato de butirato de betamatasona	0,05
25	crotamitona	5,00
	polímero de carbóxi vinila	1,00
	octildodecanol	10,00
	macrogol 400	5,00
	estearato de polioxilpolioxil 45	0,50
30	monoestearato de glicerila	0,50
	hidróxido de sódio	0,25
	edetato dissódico	0,01

água purificada	77,69
Total	100%

- Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 4500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 24 (Exemplo 34): Formulação de fármaco aplicável à pele, compreendendo maxacalcitol

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	maxacalcitol	0,025
	polímero de carbóxi vinila	0,85
	octildodecanol	10,00
	glicerina concentrada	5,00
15	estearato de polioxil 45	0,50
	monoestearato de glicerila	0,50
	hidróxido de sódio	0,25
	edetato dissódico	0,005
	água purificada	82,8925
20	Total	100%

- Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 25 (Exemplo 35): Formulação de fármaco aplicável à área em torno do ânus, compreendendo prednisolona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	acetato de prednisolona	0,10
30	dibuacaína	0,50
	cloreto de benzalcônio	0,10
	l-mentol	0,10

	polissorbato 80	1,00
	polímero de carbóxi vinila	0,95
	L-arginina	0,35
	edetato de dissódico	0,05
5	água purificada	96,85
	Total	100%

- Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 4000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 26 (Exemplo 36): Formulação de fármaco aplicável à área em torno do ânus, compreendendo valerato de diflucortolona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
15	valerato de diflucortolona	0,01
	lidocaína	2,00
	polímero de carbóxi vinila	0,85
	L-arginina	0,55
	octildodecanol	5,00
20	polissorbato 80	1,00
	estearato de polioxil 45	1,00
	monoestearato de glicerila	1,00
	água purificada	88,59
	Total	100%

- 25 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 3000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

30 Exemplo de preparação 27 (Exemplo 37): Formulação de fármaco aplicável ao escalpo, compreendendo minoxidil

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
---------------------	-----------------------------

	minoxidil	1,00
	polímero de carbóxi vinila	0,50
	trietanolamina	0,50
	etanol	55,00
5	1,3-butilenoglicol	10,00
	água purificada	33,00
Total		100%

- 10 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 4000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 28 (Exemplo 38): Formulação de fármaco para aplicação oftálmica, compreendendo cetotifeno

15	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	fumarato de cetotifeno	0,069
	polissorbato 80	0,005
	polímero de carbóxi vinila	0,25
	L-arginina	0,20
20	glicerina concentrada	1,00
	edetato dissódico	0,005
	cloreto de benzalcônio	0,005
	água purificada	98,466
Total		100%

- 25 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 100 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 15.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

30 Exemplo de preparação 29 (Exemplo 39): Formulação de fármaco para aplicação oral, compreendendo acetonida de triamcinolona

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	acetonida de triamcinolona	0,025

	polissorbato 80	0,050
	polímero de carbóxi vinila	0,50
	L-arginina	0,45
	glicerina concentrada	1,00
5	edetato dissódico	0,01
	cloreto de benzalcônio	0,01
	água purificada	97,955
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 4000 mPa.s

- 10 usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 30 (Exemplo 40): Formulação de fármaco veterinária, aplicável ao corpo, compreendendo orbifloxacina

15	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
	orbifloxacina	1,00
	nitrato de miconazol	1,00
	acetonida de triamcinolona	0,10
20	crotamitona	5,00
	glicerina concentrada	5,00
	polímero de carbóxi vinila	0,64
	octildodecanol	10,00
	estearato de polioxil 45	0,50
25	monoestearato de glicerila	0,50
	hidróxido de sódio	0,10
	edetato dissódico	0,005
	água purificada	76,155
	Total	100%

- 30 Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 5000 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta

velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

Exemplo de preparação 31 (Exemplo 41): Formulação de fármaco veterinária, aplicável ao ouvido, compreendendo orbifloxacina

	<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade (% (p/p))</u>
5	orbifloxacina	1,00
	nitrato de miconazol	1,00
	crotamitona	5,00
	glicerina concentrada	5,00
10	polímero de carbóxi vinila	0,55
	octildodecanol	10,00
	estearato de polioxil 45	0,50
	monoestearato de glicerila	0,50
	hidróxido de sódio	0,086
15	edetato dissódico	0,005
	água purificada	76,359
	Total	100%

Ajuste de viscosidade: ajustar a viscosidade para 500 mPa.s usando força de cisalhamento, isto é, girando a formulação a 20.000 rpm, sob refrigeração, em um dispositivo de emulsificação do tipo girante à alta velocidade, do tipo gerador de corrente de jato intermitente (Tipo: CLM-0.8S).

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Tal como mencionado acima, a preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, da invenção está aperfeiçoada na retenção, comparada com uma formulação líquida convencional, e, ainda, usando um recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior, que é diferente de um recipiente convencional, no qual uma formulação líquida é bombeada através de um tubo, e também tornou-se possível preparar uma preparação apropriada para a formulação do tipo gel. Especialmente, ao usar a mesma em uma pulverização nasal, tornou-se possível realizar uma administração por meio de uma pulverização nasal em um ângulo de 45° ou mais, no qual, até o presente, tem sido impossível realizar uma pulve-

rização.

Além disso, em um recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior, os presentes inventores aperfeiçoaram um corpo de uma válvula corrediça no recipiente, para preparar um recipiente de pulverização, caracterizado pelo fato de que a taxa residual é baixa, e a
5 quantidade pulverizada é estável. Desse modo, tornou-se possível preparar uma preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, que é segura e econômica em custos.

Portanto, ao usar a preparação adesiva para pele/mucosa do
10 tipo gel, pulverizável, da invenção e o sistema de administração que compreende a preparação, a absorção e liberação no tratamento de rinite ou outra doença foram aperfeiçoadas, e é possível pulverizar em um ângulo apropriado para o uso, além disso, é possível praticamente esgotar [a preparação], enquanto é mantida uma quantidade constante de uma ativação de
15 pulverização para o final. Portanto, a presente invenção possibilitou uma preparação mais eficiente e útil para pulverização nasal. Além disso, espera-se que a presente invenção venha a tornar-se um sistema de administração muito útil na pesquisa e no desenvolvimento da preparação de fármaco para administração intranasal, que uma via de administração de fármaco para
20 ação sistêmica.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, caracterizada pelo fato de que compreende uma formulação de gel, que contém um ingrediente farmacêutico ativo em um material de base de gel, que compreende um agente adesivo para pele/mucosa.

2. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a mucosa aplicada é uma mucosa da cavidade nasal, olho, ouvido, cavidade oral, reto, vagina, ou uretra; ou a pele aplicada é uma pele da mão, dedo, perna, corpo, virilha, escalpo, a área em torno do ânus ou a área em torno da genitália.

3. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a mucosa aplicada é uma mucosa da cavidade nasal.

4. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o agente adesivo para pele/mucosa compreende polímero de carbóxi vinila e/ou goma gelana.

5. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (em peso) a 2,0% (em peso) de polímero de carbóxi vinila ou goma gelana.

6. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o agente adesivo para pele/mucosa contém polímero de carbóxi vinila e goma gelana em uma quantidade total de 0,2% (em peso) a 4,0% (em peso).

7. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (em peso) a 2,0% (em peso) de polímero de carbóxi vinila, e a viscosidade da mesma é ajustada por adição de uma força de cisalhamento externa.

8. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulveri-

zável, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (em peso) a 2,0% (em peso) de polímero de carbóxi vinila, e a viscosidade da mesma é ajustada para 50 mPa.s a 5000 mPa.s por adição de uma força de cisalhamento externa.

5 9. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o agente adesivo para pele/mucosa contém 0,1% (em peso) a 2,0% (em peso) de polímero de carbóxi vinila, e a viscosidade da mesma é ajustada para 50 mPa.s a 5000 mPa.s por adição de um agente modulador
10 de viscosidade e uma força de cisalhamento externa.

 10. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o agente modulador de viscosidade é selecionado de um grupo que consiste em cloreto de sódio, cloreto de potássio e cloreto de cálcio.

15 11. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 10, caracterizada pelo fato de que compreende, ainda, um espessante para polímero de carbóxi vinila, que é selecionado de aminoácidos neutros ou básicos, solúveis em água, e está contido na relação de peso de 1:0,5 a 1:3 em relação
20 ao polímero de carbóxi vinila.

 12. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o espessante é arginina, lisina e/ou ornitina.

 13. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a formulação de gel contém um ingrediente farmacêutico
25 em uma quantidade de 0,001-10% (em peso) na formulação de gel.

 14. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado dissolvido.
30

 15. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulver-

rizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado suspenso.

5 16. Preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado emulsificado.

10 17. Sistema de administração, caracterizado pelo fato de que compreende a preparação de adesivo para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, que é carregada em um recipiente de pulverização para uma formulação de gel (recipiente de pulverização do tipo sem ar, de liberação de pressão superior), em que a direção de administração do recipiente de pulverização pode ser ajustada, opcionalmente, a fim de pulverizar a preparação para uma parte afetada para o tratamento, isto é, o material de base de gel pode ser pulverizado em qualquer ângulo.

15 18. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a viscosidade da formulação de gel está na faixa de entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s, e a partícula da formulação pulverizada por meio da operação de pulverização tem uma taxa de retenção de viscosidade de 50% ou mais.

20 19. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a viscosidade da formulação de gel está ajustada na faixa de entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s pela adição de uma força de cisalhamento externa, e a partícula da formulação pulverizada por meio da operação de pulverização tem uma taxa de retenção de viscosidade de 90% ou mais.

25 20. Sistema de administração de acordo com uma das reivindicações 17 a 19, caracterizado pelo fato de que o tamanho de partícula médio da formulação pulverizada está na faixa entre 10 μm e 100 μm .

30 21. Sistema de administração de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que por adição de uma força de cisalhamento ex-

terna, a viscosidade da formulação de gel está ajustada na faixa de entre 50 mPa.s e 5000 mPa.s, o ângulo de dispersão de pulverização do recipiente de dispersão está ajustado na faixa de entre 10° e 70°, e a dispersão de pulverização está ajustada uniformemente sobre a periferia.

5 22. Sistema de administração de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 21, caracterizado pelo fato de que a taxa da formulação de gel que permanece no recipiente de pulverização não é de mais de 20%, quando a operação de pulverização se tornou completamente impossível através do uso, e a razão da formulação de gel pulverizada na faixa da
10 quantidade prefixada $\pm 10\%$ não é de menos de 70%.

 23. Sistema de administração de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 21, caracterizado pelo fato de que a taxa da formulação de gel que permanece no recipiente de pulverização não é de mais de 15%, quando a operação de pulverização se tornou completamente impossível
15 através do uso, e a razão da formulação de gel pulverizada na faixa da quantidade prefixada $\pm 10\%$ não é de menos de 80%.

 24. Sistema de administração de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 23, caracterizado pelo fato de que o ângulo de pulverização do recipiente de pulverização para administração pode ser ajustado em
20 qualquer um ou todos os ângulos entre 0° e 360°.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PREPARAÇÃO DE ADESIVO PARA PELE/MUCOSA DO TIPO GEL, PULVERIZÁVEL, E SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO USANDO A PREPARAÇÃO"**.

- 5 A presente invenção refere-se a uma preparação adesiva para pele/mucosa do tipo gel, pulverizável, que compreende uma formulação de gel, que contém um ingrediente farmacêutico ativo em um material de base de gel, que compreende um agente adesivo para pele/mucosa, e um sistema de administração, que compreende a preparação.