



INPI
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0509708-8

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0509708-8

(22) Data do Depósito: 07/04/2005

(43) Data da Publicação do Pedido: 20/10/2005

(51) Classificação Internacional: A61K 9/12; A61K 31/445.

(30) Prioridade Unionista: GB 04 08070.1 de 08/04/2004; GB 04 08076.8 de 08/04/2004.

(54) Título: ESPUMA FARMACÊUTICA, COMPOSIÇÃO DE ESPUMA DE PIMECROLIMUS CONTENDO GLICOL DE HEXILENO, OPCIONALMENTE ÁLCOOL DE OLEIL, DIMETILISOSORBÍDEO E/OU TRIGLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA E USO

(73) Titular: MEDA PHARMA S.À.R.L., Sociedade Luxemburguesa. Endereço: 43, Avenue John Fitzgerald Kennedy, L-1855 - Luxembourg, LUXEMBURGO(LU)

(72) Inventor: MEIR EINI; DORON FRIEDMAN; STEFAN HIRSCH; SABINE MEYENBURG; NABILA SEKKAT; DOV TAMARKIN.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 04/12/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 04/12/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ESPUMA FARMACÊUTICA, COMPOSIÇÃO DE ESPUMA DE PIMECROLIMUS CONTENDO GLICOL DE HEXILENO, OPCIONALMENTE ÁLCOOL DE OLEIL, DIMETILSOSORBÍDEO E/OU TRIGLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA E USO"**.

5 A presente invenção relaciona-se a composições farmacêuticas. Para uso em particular no tratamento de doenças de pele. Faz referência a uma composição farmacêutica incluindo o derivado de ascomicina pimecrolimus na forma de uma espuma.

10 WO 2004/016289 divulga composições farmacêuticas tópicas substancialmente livres de etanol e água que contêm ascomicina em um veículo transportador incluindo uma mistura de 3 componentes de quantidade de pelo menos 40% do peso total das composições e consistindo em:

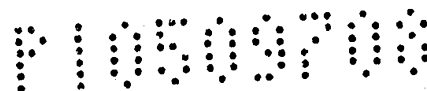
- i) um C₃₋₈alcanol e/ou C₁₋₈alcadienol
- ii) um álcool graxo; e
- 15 iii) um outro solvente selecionado de:
 - a) um éster de alquila de ácido carboxílico alcano e/ou éster de alquila de ácido dicarboxílico e/ou
 - b) um co-componente hidrofílico e/ou
 - c) um triglicerídeo

20 e opcionalmente outros excipientes convencionais.

Enquanto essas composições são essencialmente um líquido ou semi-sólido de fase única, é também visado nessa divulgação que a fase líquida possa formar o componente líquido de uma formulação de espuma.

25 Foi descoberto agora que, surpreendentemente, espumas incluindo o ascomicina pimecrolimus em um tipo particular de formulação não divulgado aqui e com um alto conteúdo de óleo, enquanto opcionalmente incluindo uma pequena quantidade adicionada de água, são particularmente benéficos.

30 Especificamente, a invenção faz referência a uma composição de espuma farmacêutica substancialmente livre de etanol e incluindo pimecrolimus em um veículo transportador incluindo uma mistura de solventes oleosos de quantidade de pelo menos 40% do peso total da composição e



consistindo em:

- i) hexileno glicol;
- ii) opcionalmente álcool de oleil; e
- iii) dimetilisorbídeo e/ou triglicerídeos de cadeia média;

5 e adicionalmente:

iv) quando o álcool de oleil estiver ausente, água em uma quantidade menor que 25%;

v) pelo menos um agente de consistência;

vi) pelo menos um conservativo; e

10 vii) pelo menos um tensoativo/emulgador; e gás propelente para espumação;

e opcionalmente outros excipientes convencionais;

de aqui em diante brevemente chamados de "a composição da invenção".

Logo, pelo menos 40% do peso total da composição consiste em
15 glicol de hexileno, álcool de oleil, dimetilisorbídeo e/ou triglicerídeos de cadeia média.

Em um subgrupo, a composição da invenção é substancialmente livre de etanol e água e inclui pimecrolimus em um veículo transportador incluindo uma mistura de 3 componentes de solventes oleosos com quantidade de pelo menos 40% do peso total da composição e consistindo em:
20

i') hexileno glicol;

ii') álcool de oleil; e

iii') dimetilisorbídeo e/ou triglicerídeos de cadeia média; e adicionalmente:

25 v') pelo menos um agente de consistência;

vi') pelo menos um conservativo; e

vii') pelo menos um surfactante/emulgador; e gás propelente para a espumação; e opcionalmente outros excipientes convencionais.

Em um subgrupo preferido deste, o veículo transportador para
30 pimecrolimus consiste em:

i') hexileno glicol;

ii') álcool de oleil;

P 10509700

iii') dimetilisorbídeo e triglicerídeos de cadeia média; e adicionalmente;

v') hidroxipropilcelulose e/ou álcool de estearílico;

vi') éster de ácido p-benzóico com feniléter de etilenoglicol; e

5 vii') monoestereato de gliceril e ésteres de açúcares não-iônico; e gás propelente para espumação.

Em outro subgrupo, a composição da invenção é substancialmente livre de etanol e inclui pimecrolimus em um veículo transportador incluindo uma mistura de 2 componentes de solventes oleosos com quantidade de pelo menos 40% do peso total da composição e consistindo em:

i'') hexileno glicol; e

10 iii'') dimetilisorbídeo e/ou triglicerídeos de cadeia média; e adicionalmente:

iv'') água em uma quantidade de menos de 25%;

15 v'') pelo menos um agente de consistência;

vi'') pelo menos um conservativo; e

vii'') pelo menos um surfactante/emulgador; e gás propelente para espumação; e opcionalmente outros excipientes convencionais.

Em um subgrupo preferido deste, o veículo carregador para pimecrolimus consiste em:

20 i'') hexileno glicol; e

iii'') triglicerídeos de cadeia média, e opcionalmente dimetilisorbídeo; e adicionalmente:

iv'') água em uma quantidade de menos de 25%;

25 v'') polivinilpirrolidona e álcool estearílico;

vi'') éster de ácido p-hidroxibenzóico com feniléter de etilenoglicol; e

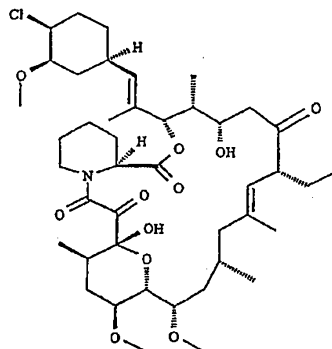
vii'') monoestearato de gliceril e lecitina; e gás propelente para espumação.

30 A composição da invenção é eficiente independente da condição da pele, unha ou mucosa, é bem-tolerada, estável e tem propriedades de penetração particularmente interessantes.

P 10509700

- Ele retém e melhora as propriedades de penetração benéficas de formulações inumógenas ou mais complexas, como emulsões ou suspensões baseadas em água ou hidrocarbonetos, enquanto particularmente conveniente em termos de facilidade de administração e complacência do
- 5 paciente. Tem a vantagem de incluir poucos componentes, é de preparo direto e é bem-tolerado na pele humana.

Pimecrolimus é o composto de fórmula I



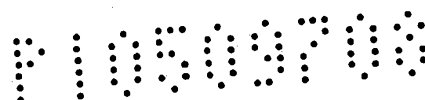
- (Exemplo 66a em EP 427680), ou seja, {[1E,3R,4S]1R,9S,12S,-13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}- 12-[2-(4-cloro-3-metóxiciclohexil-1-metilvinil)-17-etil-1,14-dihidróxi-23,25-dimetóxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo [22.3.1.0(4.9)]octacos-18-eno-2,3-10,16-tetraona.
- 10

- Hexileno glicol preferivelmente está na quantidade de cerca de 1% a cerca de 10% quando o componente ii) estiver presente, e preferivelmente em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 20%, preferivelmente
- 15 de cerca de 5% a cerca de 10% quando o composto iv) estiver presente.

Álcool de oleil, quando presente, preferivelmente está na quantidade de cerca de 1% a cerca de 20%.

- Água adicionada, quando presente, preferivelmente está na quantidade de cerca de 1% a cerca de 20%, especialmente de cerca de 5%
- 20 a cerca de 15%.

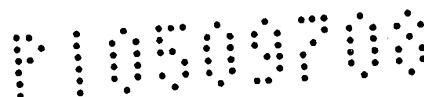
Dimetilisosorbídeo preferivelmente está na quantidade de cerca de 35% a cerca de 90% quando o componente ii) estiver presente, e de cerca de 0% a 20%, preferivelmente de cerca de 0% a cerca de 10% quando o componente iv) estiver presente.



Triglicerídeos de cadeia média preferivelmente estão em quantidades de cerca de 5% a cerca de 20% quando o componente ii) estiver presente, e de cerca de 50% a cerca de 80%, preferivelmente de cerca de 60% a cerca de 70% quando o componente iv) estiver presente.

- 5 Agentes de consistência podem ser convencionais, por exemplo, como divulgado em WO 2004/016289. Eles preferivelmente são hidroxipropilcelulose ou polivinilpirrolidona, e/ou álcool de estearil; quando o componente ii) estiver presente, eles preferivelmente estão em uma quantidade de cerca de 0.1% a cerca de 5%, por exemplo, hidroxipropilcelulose de cerca de
- 10 0.2% a cerca de 1% junto com álcool de estearil de cerca de 1% a cerca de 5%; quando o componente iv) estiver presente, eles preferencialmente estão na quantidade de cerca de 1% a cerca de 10%, por exemplo, polivinilpirrolidona de cerca de 1% a cerca de 5% junto com álcool de estearil de cerca de 3% a cerca de 10%.
- 15 Conservativos podem ser convencionais, por exemplo, como divulgado em WO 2004/016289, preferivelmente são ésteres de ácido p-hidroxibenzóico (parabens), por exemplo, um éster de ácido p-hidroxibenzóico com etilenoglicol feniléter, como Phenonip®. Eles estão preferencialmente em uma quantidade de cerca de 0.1% a cerca de 0.5%.
- 20 Surfactantes/emulgadores para espumação podem ser convencionais, por exemplo, catiônico, não-iônico ou aniônico, por exemplo, cetrimida, lecitina, sabões e silicões. Surfactantes comercialmente disponíveis, como Tween® também são apropriados. Preferidos são gliceril monoestereato, lecitina e ésteres de açúcar não-iônicos, como Sisterna SP-30 e SP-70.
- 25 Quando o composto ii) estiver presente, a quantidade de surfactante/emulgador é de cerca de 0.5% a cerca de 5%, por exemplo, gliceril monoestereato de cerca de 1% a cerca de 3%, junto com Sisterna SP-30 e SP-70, cada um de cerca de 0.5% a cerca de 2%. Quando o componente iv) estiver presente, a quantidade de surfactante/emulgador é de cerca de 0.5% a cerca de
- 30 20%, por exemplo, gliceril monoestereato de cerca de 1% a cerca de 3%, junto com lecitina de cerca de 5% a cerca de 20%.

O gás propelente para espumação é, por exemplo, qualquer gás



inofensivo convencionalmente usado como propelente, como butano ou propano, ou uma mistura de butano e propano, por exemplo, na razão de cerca de 80/20.

- "Substancialmente livre de etanol" e "substancialmente livre de água" significa que nem etanol nem, respectivamente, água, é adicionado como uma parte constituinte intencional da composição da invenção. Entretanto, por exemplo, uma pequena quantidade de umidade, por exemplo, até 1% de água, pode, mesmo assim, estar presente, por exemplo, como uma impureza intrínseca em cada um dos excipientes usados, ou como parte do ingrediente ativo quando esse é, por exemplo, um hidrato, por exemplo, quando a forma de cristal A (veja em WO 99/01458) de pimecrolimus é usada.

"%" aqui significa a porcentagem peso por peso (peso/peso).

- "Peso total da composição" é para ser entendido como referência ao peso total incluindo surfactante/emulgador, mas sem gás propelente.

Um aspecto particularmente benéfico da invenção é que, enquanto os componentes dos solventes oleosos acima são agentes solubilizantes, eles podem possuir, adicionalmente, melhora nas propriedades de penetração, contribuindo, logo, para manter a formulação simples e efetiva.

- "Tratamento" como usado aqui inclui prevenção, a saber, profilática, bem como tratamento curativo.

O componente de agente ativo pode estar em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, se tais formas existirem.

- A invenção, logo, fornece uma formulação para aplicação a uma superfície de corpo como uma espuma, incluindo o ingrediente ativo pimecrolimus e um veículo espumável como definido acima. O ingrediente ativo pode estar presente como parte íntegra da formulação, ou alguns componentes podem ser mantidos separadamente a outros ingredientes da formulação e serem combinados com estes durante a formação da espuma. A formulação inclui um agente espumante (particularmente, pelo menos um surfactante/emulgador), o qual é capaz de promover a produção de uma estrutura de espuma.

P 10509700

A invenção, logo, também fornece um veículo espumável e um ingrediente ativo com alguns componentes do veículo com alguns componentes do veículo empacotados separadamente a estes que são misturados com outros componentes durante o processo de espumação.

5 A espuma pode ser exposta à atmosfera tal que ela seque em um revestimento, ou possa ser coberta por revestimentos convencionais.

A composição da invenção é aplicada ao local de interesse no corpo na forma de uma espuma e, logo, é necessário que a composição passe por um processo de espumação antes de sua aplicação ao corpo. No
10 processo de espumação, o gás é forçado na ou é formado dentro da formulação para reter pequenas bolhas de gás dentro dela, logo, formando a espuma. Qualquer gás apropriado ou sistema de produção de gás podem ser usados para produzir a espuma, por exemplo, butano, propano e óxido nítrico, mas outros gases são também apropriados. Normalmente, a espuma é
15 produzida por meios convencionais como tecnologia de aerosol.

A composição pode ser armazenada em qualquer recipiente conveniente até que ela seja requerida. Geralmente, o recipiente é designado para preservar a natureza estéril da formulação. O recipiente irá convencionalmente ser fornecido com meios para espumar a composição quando
20 necessário.

A invenção, logo, fornece também um recipiente fechado contendo uma composição da invenção, capaz de expelir a formulação na forma de uma espuma. Por exemplo, o recipiente pode ser um recipiente de aerosol, contendo um gás pressurizado que ao usar causa a produção da espuma. Alternativamente, o gás pode ser produzido por uma reação química
25 quando dois ingredientes diferentes, contidos em, por exemplo, duas porções de um sachê, são misturadas. O recipiente fechado pode ter reservatórios separados para o veículo espumável ou partes deste e o ingrediente ativo. Logo, o veículo espumável ou partes destes e o ingrediente ativo são
30 armazenados separadamente durante a armazenagem e são misturados em proporções apropriados durante o processo de espumação.

A invenção também fornece um aparato para a produção de es-



puma para aplicação a uma superfície de corpo de uma composição da invenção, incluindo: a) um recipiente fechado com um reservatório contendo o veículo espumável ou partes deste, e b) meios para produzir uma espuma do veículo espumável.

- 5 Opcionalmente, outros agentes de espumação podem ser misturados com o veículo espumável.

 O gel pode ser esterelizado e é geralmente desejável para uso médico. A esterelização pode acontecer por autoclavação da composição, por exemplo, a temperaturas de cerca de 100°C a cerca de 125°C, por exemplo, por menos de 30 minutos.

10 As vantagens de aplicar um produto tópico na forma de uma espuma incluem:

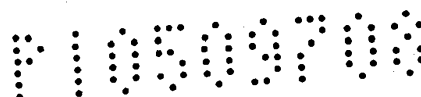
- aplicação fácil e rápida;
- conformidade às irregularidades de superfície;
- 15 - insulação da área com a doença;
- resfriamento dos tecidos;
- ação antibactericida para prevenir infecção;
- biocompatibilidade com o tecido; e/ou
- manutenção de um ambiente úmido.

20 A espuma produzida pode subsidiar em um período de tempo, por exemplo, 3 a 24 horas, como algum do gás retido na estrutura da espuma escapa. A composição espumada gradualmente seca para produzir uma "folha" de espuma que ainda retenha uma estrutura de espuma básica e que pode cobrir o local ao qual a espuma foi aplicada. Essa "folha" de espuma

25 pode ser deixada em um local como revestimento protetor.

 A composição da invenção normalmente será aplicada diretamente ao local do corpo de interesse na forma de uma espuma produzida de um dispositivo apropriado, como um aerosol, imediatamente antes da administração. Entretanto, é possível pré-produzir uma quantidade da composição espumada que é então, aplicada que é, então, aplicada no local do corpo por qualquer meio apropriado, por exemplo, a mão ou a espátula.

30 A composição da invenção pode opcionalmente incluir outros



excipientes convencionais, tal como plastificantes, humectantes (por exemplo, glicerol, propano-1,2-diol, polipropileno glicol e outros álcoois polihídricos), "varredores" de radicais livres, tinturas e colorantes, por exemplo, como descrito em "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", de H.P. Fielder, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 5ª edição (2002).

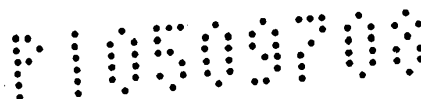
A composição da invenção é indicada para uso no tratamento de doenças inflamatórias e hiperproliferativa e de manifestações cutâneas de doenças imunologicamente mediadas. Os termos "pele" e "cutânea" deve ser entendido amplamente como incluindo também doenças de, por exemplo, unha ou mucosa. Exemplos de doenças imunologicamente mediadas incluem alopecia aerata, psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato, e outras dermatites eczematosas, dermatite seborréica, lichen planus, penfigo, penfigóide bolhosa, epeidermólise bolhosa, urticária, angiodemas, vasculitides, eritemas, eosofílias cutâneas, e lupus eritematoso. Exemplos de doenças de pele incluem dermatomiosite, leucoderma vulgaris, ictiose vulgaris, sensibilidade patológica, linfoma de células-T cutâneas, acne, doenças auto-imunes como artrite de reumatóide crônica, escleroderma e similares.

A invenção também fornece uma composição como definido acima para uso no tratamento de doenças de pele inflamatórias e hiperproliferativas de manifestações cutâneas de doenças imunologicamente mediadas.

Ela também fornece um método para tratamento de doenças de pele hiperproliferativa ou manifestações cutâneas de doenças imunologicamente medicadas incluindo administração da composição da invenção a um paciente em necessidade deste.

Fornece também, o uso da composição da invenção na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças de pele inflamatórias e hiperproliferativas de manifestações cutâneas de doenças imunologicamente mediadas.

Ela fornece ainda o uso de um veículo carregador como definido acima para melhorar a penetração de pimecrolimus em unha, mucosa ou pele humanas.



A composição da invenção pode ser preparada de maneira convencional por modificação dos componentes em uma composição farmacêutica. Por exemplo, a composição da invenção pode ser obtida por dissolução de pimecrolimus em hexileno glicol e/ou álcool de oleil ou triglicerídeos de cadeia média, e outros componentes, por exemplo, dimetilisorbídeo e outros excipientes, podem ser adicionados no tempo apropriado é convencional.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção. Os compostos estão em formas livres, por exemplo, forma neutra ou de base a menos que especificados de outra maneira.

Exemplo 1:

Espuma

Componente	Quantidade (em g)
Pimecrolimus	
1) <u>Solentes oleosos:</u>	
hexileno glicol	2,5
álcool de oleil	2,5
dimetilisorbídeo (Arlasolve®)	77,2
triglicerídeos de cadeia média (óleo)	10,0
2) <u>Agentes de consistência:</u>	
hidróxipropil celulose (Klucel MF)	0,5
álcool de estearil	2,0
3) <u>Preservativo:</u>	
Phenonip® (um éster de ácido p-hidroxibenzóico com etilenoglicol feniléter)	0,3
4) <u>Surfactante/emulgadores:</u>	
gliceril monoestereato	2,0
Sistema SP-30 e SP-70	1,0 (cada)
(= ésteres de açúcar não-iônicos, emulgadores brandos	
	Total 100,0
5) <u>Propelente:</u>	
Butano/propano 80/20	

A preparação é de acordo com procedimentos de manufatura convencionais para uma espuma.

P 10509700

Exemplo 2: Espuma

Componente	Quantidade (em g)
Pimecrolimus	1,0
1) <u>Solentes oleosos:</u>	
hexileno glicol	10,0
triglicerídeos de cadeia média (óleo)	59,7
2) Água	10,0
3) <u>Agentes de consistência:</u>	
Polyvinylpyrrolidone (PVP K90)	2,0
álcool de estearil	5,0
4) <u>Conservativo:</u>	
Phenonip® (um éster de ácido p-hidroxibenzóico com etilenoglicol feniléter)	0,3
5) <u>Surfactante/emulgadores:</u>	
gliceril monoestereato	2,0
leucitina	10,0
	Total 100,00
6) <u>Propelente:</u>	
Butano/propano 80/20	

A preparação é de acordo a procedimentos de manufaturas convencionais para uma espuma.

5

Exemplo 3:Espuma

Como o Exemplo 2, onde como solvente i) apenas 5.0 g de hexileno glicol é usada, e como solvente ii) 5.0 g de dimetilisorbídeo é incluído em adição a triglicerídeos.

REIVINDICAÇÕES

1. Espuma farmacêutica, caracterizada pelo fato de que é substancialmente livre de etanol e consiste em pimecrolimus em um veículo transportador consistindo em:

5

- i) hexileno glicol;
- ii) opcionalmente álcool de oleil; e
- iii) dimetilisorbídeo e/ou triglicerídeos de cadeia média;

e adicionalmente:

10 iv) quando o álcool de oleil estiver ausente, água em uma quantidade menor que 25%;

v) pelo menos um agente de consistência selecionado do grupo consistindo em hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, álcool de estearil, e combinações dos mesmos;

15 vi) pelo menos um conservante consistindo em éster de ácido p-hidroxibenzóico com feniléter de etilenoglicol; e

vii) pelo menos um surfactante/emulgador para espumação selecionado do grupo consistindo em monoestereato de glicerol, ésteres de açúcares não-iônico e lecitina; e

20 viii) butano/propano 80/20 como um gás propelente para espumação.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é substancialmente livre água.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é substancialmente livre de álcool de oleil.

25 4. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende pimecrolimus em um veículo carregador consistindo em:

- i') hexileno glicol;
- ii') álcool de oleil;
- 30 iii') dimetilisorbídeo e triglicerídeos de cadeia média;

e adicionalmente;

v') hidroxipropilcelulose e/ou álcool de estearil;

vi') éster de ácido p-hidróxibenzóico com feniléter de etilenoglicol; e

vii'') monoestereato de gliceril e ésteres de açúcares não-iônico; e

5 viii'') gás propelente para espumação.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende pimecrolimus em um veículo carregador consistindo em:

i'') hexileno glicol; e
10 iii'') triglicerídeos de cadeia média, e opcionalmente dimetilisorbídeo;

e adicionalmente:

iv'') água em uma quantidade de menos de 25%;
v'') polivinilpirrolidona e álcool de estearil;
15 vi'') éster de ácido p-hidroxibenzóico com feniléter de etilenoglicol; e
vii'') monoestearato de gliceril e lecitina; e gás propelente para espumação.

20 6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de doenças de pele inflamatória e hiperproliferativa e de manifestações cutâneas de doenças imunologicamente mediadas.

25 7. Uso de uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratamento de doenças de pele inflamatória e hiperproliferativa e de manifestações cutâneas de doenças imunologicamente mediadas.

30 8. Uso de um veículo carregador, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser para melhorar a penetração de pimecrolimus na mucosa, unha, ou pele humanas.