

(11) *Número de Publicação:* PT 89892 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A61K007/48 A

A61K047/00 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.03.02	(73) <i>Títular(es):</i> PARKE DAVIS PTY., LTD. 32 CAWARRA ROAD, CARINGBAH NEW SOUTH WALES, 2229 AU SOLTEC RESEARCH PTY. 8 MACRO COURT, ROWVILLE VICTORIA 3178 AU
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.03.03 AU 0511 1988.12.20 AU 2046	(72) <i>Inventor(es):</i> RODERICK PETER TOMLINSON AU
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.11.10	(74) <i>Mandatário(s):</i> AMÉRICO DA SILVA CARVALHO RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA PT
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 11/93 1993.11.15	

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS BACTERICIDAS PARA O TRATAMENTO TÍPICO EXTERNO DO ACNE CONTENDO PARACLOROMETAXILENCI, PEROXIDO DE BENZOILO, TRICLOSAN, ENXOFRE OU ÁCIDO SALICILICO OU MISTURAS DOS MESMOS

(57) *Resumo:*

Wifama

P.I. Nº. 89 892

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO
para

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS BACTERICIDAS PARA O TRATAMENTO TÓPICO EXTERNO DO ACNE CONTENDO PARACLOROMETAXILENOL, PEROXIDO DE BENZOILO, TRICLOSAN, ENOFRE OU ÁCIDO SALICILICO OU MISTURAS DOS MESMOS"
que apresenta

PARKE DAVIS PTY., LTD., sociedade organizada segundo as leis do Estado de New South Wales, Commonwealth de Austrália, industrial e comercial, com sede em 32 Cawarra Road, Caringah, New South Wales, 2229, AUSTRÁLIA; e

SOLTEC RESEARCH PTY., sociedade organizada segundo as leis do Estado de Victória, Commonwealth de Austrália, industrial e comercial, com sede em 8 Macro Court, Rowville, Victória, 3178 AUSTRÁLIA.

RESUMO

A presente invenção refere-se ao processo para a preparação de novas composições farmacêuticas bactericidas para o tratamento externo tópico do acne, contendo um agente biocida numa mistura sinérgica, caracterizado por se misturar uma substância biocida referida nas reivindicações com um ou vários ácidos gordos e um álcool alifático, de preferência empregados numa quantidade compreendida entre cerca de 0,05 e 10 % em peso, 0,5 a 5,0 % em peso e 24 a 95,2 % em peso.

2
Wifama

A presente invenção refere-se a uma nova composição biocida, que é particularmente apropriada para usar no tratamento do acne.

Inquadramento geral da invenção

O acne é causado por uma infecção bacteriana. No passado, o tratamento do acne consistia normalmente na aplicação externa de soluções, loções ou cremes contendo peróxido de benzoilo ou compostos fenólicos tais como o resorcinol. Embora tal tratamento possa ser efectivo nalgumas situações, o elevado número de casos em que o tratamento tópico foi longamente ineficiente levou ao desenvolvimento de tratamentos intensos, cuja administração pode causar efeitos secundários graves e é portanto indesejável, excepto em casos extremos.

Consequentemente, é de há muito reconhecido que o desenvolvimento de novos métodos de tratamento do acne é altamente desejável.

Descobriu-se que uma das principais razões para a ineficácia das soluções, loções e cremes conhecidos é o facto de os constituintes não atingirem a camada dérmica apropriada, que necessita de tratamento.

As soluções tendem a evaporar-se antes de penetrarem na epiderme, e as loções e cremes são geralmente demasiado viscosas para permitir a sua penetração através da epiderme.

Sumário da invenção

A presente invenção diminui as desvantagens da técnica anterior ao proporcionar uma composição sinérgica que compreende

Wifama³

um agente biocida, eficaz na destruição da bactéria do acne, um ácido gordo e um álcool alifático.

Essas composições são de baixa viscosidade e portanto capazes de rápida penetração na epiderme.

As substâncias biocidas preferidas são escolhidas do grupo formado por paraclorometaxilenol (PCMX), peróxido de benzoilo, Triclosan, enxofre e ácido salicílico ou suas misturas. Os ácidos gordos preferidos na composição de acordo com a presente invenção são o ácido linoleico e/ou o ácido linolénico, embora também sejam adequadas misturas com outros ácidos gordos deste tipo. O ácido linoleico e/ou linolénico estão presentes de preferência nas quantidades de 0,5 - 5 % em peso e mais preferivelmente numa quantidade de 0,82 - 1,25 % em peso da composição.

Para melhorar a estrutura da composição, estas podem ser produzidas sob a forma de uma espuma que se desfaz rapidamente, reduzindo assim a quantidade de evaporação durante a aplicação e permitindo ao mesmo tempo uma rápida penetração através da epiderme. As espumas que se desfazem rapidamente minimizam a evaporação inicial, na medida em que são aplicadas sobre a superfície da pele sob a forma de uma espuma espessa, que se desfaz rapidamente ao ser espalhada.

Uma das composições preferidas sob a forma de uma espuma que se desfaz rapidamente, contém um agente biocida, ácido linoleico e/ou linolénico, um agente espumificante e um agente propulsor de aerossóis. Preferivelmente adiciona-se também um inibidor de corrosão se a composição for armazenada em recipientes metálicos. No entanto, este não será necessário se o contentor não for metálico, como de vidro ou plástico.

O agente biocida encontra-se preferivelmente na composição em quantidade que variam entre 0,05 e 1 % em peso.

Wifaria⁴

Os agentes espumificantes, que originam espumas que se desfazem rapidamente são bem conhecidos. Uma discussão geral sobre estes compostos pode ser encontrada na Patente Australiana nº 453216, que é incorporada na presente memória descritiva como referência. O agente espumificante preferido na composição da presente invenção compreende um álcool alifático, água, um álcool gordo e um agente tensioactivo. O álcool alifático é de preferência etanol aquoso. Os agentes espumificantes preferidos, que originam espumas que se desfazem rapidamente, compreendem:

- a) Um álcool alifático de preferência em quantidades de 40 - 90 % em peso da composição, preferivelmente 55 - 70 % em peso e ainda melhor de 60 % em peso;
- b) água preferivelmente em quantidade de 10 - 40 % em peso;
- c) um álcool gordo preferencialmente em quantidades de 0,5 - 10 % em peso; e
- d) um agente tensio-activo preferivelmente um éster de sorbitano etoxilado (como emulsionante) tipicamente em quantidades de 0,1 - 15 % em peso.

O agente propulsor de aerossóis deve ser cuidadosamente seleccionado, tendo em conta a sua compatibilidade com a composição. Os propulsores preferíveis devem ser seleccionados do grupo constituído por propano, butano, diclorodifluor-metano, dicloro-tetrafluor-etano e octafluor-ciclobutano. O agente propulsor está de preferência presente em quantidades de 3 a 30 % em peso, preferivelmente, de cerca de 5 a 15 % em peso e mais preferivelmente ainda de 8 - 10 % em peso.

Os inibidores de corrosão que, de preferência, devem ser utilizados na presente invenção incluem sais de ácidos orgânicos tais como ácido sórbico, ácido benzóico, benzoato de só-

W. J. ⁵ *W. J. J. J.*

— dio e sorbato de potássio. A quantidade de agente inibidor de corrosão preferida é de cerca de 0,1 a 15 % em peso, preferencialmente, 0,1 a 3 % em peso.

A invenção será agora descrita com maior detalhe através dos exemplos, embora deva ser compreendido pelos especialistas que são possíveis formas de realização da invenção fora do âmbito dos exemplos.

Melhor forma de realizar a invenção

Exemplo 1

A formulação que se segue é uma formulação geral, que pode ser utilizada como base para formulações mais específicas, permitindo porventura as variações requeridas pelas circunstâncias particulares.

Agente propulsor por exemplo propano. % em peso

butano, diclorodifluormetano, 3 - 30
diclorotetrafluor-etano, octafluor-ciclobutano ou suas
mistura.

Agente biocida por exemplo paraclorome-

taxilenol, 0,05 - 10
peróxido de benzoilo, triclosan, enxofre,
ácido salicílico e suas misturas

Ácido gordo, por exemplo, ácido linoleico
e/ou ácido linolénico

0,5 - 5

Álcool gordo, por exemplo, álcool cetílico,
estearílico,

0,5 - 10

Wifaria⁶

- laurílico, miristílico, palmítico e suas misturas

Alcool alifático, por exemplo, álcool metílico, etílico, 40 - 90
isopropílico, butílico e suas misturas

Água

Poliol, por exemplo, glicerol, propileno-
-glicol, 1 - 10
sorbitol e outros polímeros de baixo peso molecular

Sal de ácido orgânico, por exemplo ácido sórbico, 0,1 - 15
ácido benzóico.

Agentes tensio-ativos, por exemplo, estearato de sorbitol etoxilado, palmitato, oleato, etoxilatos de nonil-fenol, etoxilatos de álcoois gordos. 0,1 - 15

Os exemplos seguintes são formas de realização especialmente preferidas da presente invenção.

Exemplo 2

	% em peso
Alcool cetoestearílico, B.P.	1,50
Monoestearato de sorbitol polioxietilado, N.F.	0,40
Etanol a 95 % U.S.P.	52,50
Ácido gordo poliinsaturado	1,85
Água purificada B.P	30,90

W. F. A. 7

Hidróxido de sódio B. P.	0,25
Paraclorometaxilenol	0,20
Benzoato de sódio B.P.	1,20
Propilenoglicol B. P.	2,00
Aroma	0,10
F/12/114 (40:50) B.P.	<u>9,00</u>
	100,00

Exemplo 3

Paraclorometaxilenol	0,2
Ácido linoleico	1,25
Alcool cetil-estearílico	2,5
Monoestearato de sorbitol etoxilado	0,5
Propileno-glicol	3,0
Benzoato de sódio	57,0
Água purificada	0,2
Mistura de diclorodifluor-metano e de dicloro-tetrafluor-etano	26,35
	<u>9,00</u>
	100,00

Exemplo 4

	% em peso
Paraclorometaxilenol	0,18
Ácido linoleico	0,92
Alcool miristílico	3,00
Alcool octílico etoxilado	0,8
Glicerol	2,5
Alcool isopropílico	60,0

*Wifana*⁸

Sorbato de potássio	0,3
Água purificada	25,4
Butano-propano	<u>7,0</u>
	100,00

Exemplo 5

% em peso

Enxofre	0,5
Ácido linoleico	1,5
Alcool miristílico	3,0
Glicerol	2,5
Alcool miristílico etoxilado	0,5
Alcool etílico - 95 %	58,0
Sorbato de potássio	1,0
Água purificada	23,0
Dicloro-difluor-metano	
Dicloro-tetrafluor-etano	<u>10,0</u>
	100,00

Exemplo 6

% em peso

Alcool cetoestearílico B.P.	1,60
Monoestearato de sorbitol polioxietil- lenado N.F.	0,40
Etanol a 95 % U.S.P.	52,50
Ácido gordo poliinsaturado	1,85
Água purificada B.P.	30,90
Hidróxido de sódio B.P.	0,25

Wifaria⁹

Ácido salicílico	0,20
Benzoato de sódio B.P.	1,20
Propileno-glicol B.P.	2,00
Aroma	0,10
F 12/114 (40:60) B.P.	<u>9,00</u>
	100,00

Exemplo 7

% em peso

Ácido salicílico	0,2
Ácido linoleico	1,25
Alcool cetil-estearílico	2,5
Monoestearato de sorbitol etoxilado	0,5
Propileno-glicol	3,0
Alcool etílico (95 %)	57,0
Benzoato de sódio	0,2
Água purificada	26,35
Dicloro-difluor-metano)	
Dicloro-tetrafluor-etano) mistura	<u>9,00</u>
	100,00

Exemplo 8

% em peso

Triclosan	0,18
Ácido linoleico	0,82
Alcool miristílico	3,00
Alcool octílico etoxilado	0,8
Glicerol	2,5

*W. J. J. J.*¹⁰

- Alcool isopropílico	50,0
Sorbato de potássio	0,3
Água purificada	25,4
Butano propano	<u>7,0</u>
	100,00

Exemplo 9

% em peso

Enxofre	0,5
Ácido linoleico	1,5
Alcool miristílico	3,0
Glicerol	2,5
Alcool miristílico etoxilado	0,5
Alcool etílico 95 %	58,0
Sorbato de potássio	1,0
Água purificada	23,0
Dicloro-difluor-metano)	
Dicloro-tetrafluor-etano)	<u>10,0</u>
	100,00

Exemplo 10

% em peso

Peróxido de benzoflo	0,5
Ácido linoleico	1,5
Alcool miristílico	3,0
Glicerol	2,5
Alcool miristílico etoxilado	0,5
Alcool etílico a 95 %	58,0

Wifana 11

Sorbato de potássio	1,0
Água purificada	23,0
Dicloro-difluor-metano)	
Dicloro-tetrafluor-etano)	<u>10,0</u>
	100,00

Exemplo 11

% em peso

Alcool cetoestearílico B.P.	1,60
Monoestearato de sorbitol polioxi- etilenado N.F.	0,40
Etanol a 95 % U.S.P.	53,75
Ácido gordo poliinsaturado	1,85
Água purificada B.P.	34,65
Hidróxido de sódio B.P.	0,25
Paraclorometaxilenol	0,20
Benzoato de sódio B.P.	1,20
Propileno glicol B.P.	2,00
Aroma	0,1
Propano/Butano	<u>4,0</u>
	100,00

Exemplo 12

% em peso

Alcool cetoestearílico B.P.	2,1
Monoestearato de sorbitol polioxi- etilenado N.F.	0,40
Etanol a 95 % U.S.P.	53,4
Ácido gordo poliinsaturado	1,85
Água purificada B.P.	34,5
Hidróxido de sódio B.P.	0,25
Paraclorometaxilenol	0,20
Benzoato de sódio B.P.	1,20
Propileno glicol B.P.	2,00
Aroma	0,10
Propano/Butano	<u>4,00</u>
	100,00

13
Wifana

- lico ou suas misturas; 0,5 a 5,0 % em peso de ácido linoleico e/ou ácido linolénico; 24,0 a 95,25 % em peso de um agente espumificante que origina uma espuma que se desfaz rapidamente; e 3 a 30 % em peso de um agente propulsor de aerossóis.

7^a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de a composição conter um inibidor de corrosão.

8^a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de o agente espumificante que se desfaz rapidamente compreender 40 a 90 % em peso de um álcool alifático, 10 a 40 % em peso de água, 0,5 a 10 % em peso de um álcool gordo e 0,1 a 15 % em peso de um agente tensio-activo.

9^a. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de a substância biocida estar presente na composição numa quantidade igual a cerca de 0,2 % em peso.

10^a. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de o ácido linoleico e/ou o ácido linolénico estarem presentes numa quantidade compreendida entre 0,8 e 1,25 % em peso aproximadamente.

11^a. - Processo para o tratamento do acne num doente necessitado desse tratamento, caracterizado pelo facto de consistir na administração tópica externa de uma composição consoante qualquer das reivindicações anteriores, ao citado doente, numa quantidade da ordem das centenas de miligramas.

Lisboa, 2 de Março de 1989

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A. de S. Carvalho

Américo da Silva Carvalho
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Rua Castilho, 201-3.º Esq.
Telef. 65 13 39 - 1000 LISBOA