



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

(21) **PI0612935-8 A2**

(22) Data de Depósito: 08/06/2006  
(43) Data da Publicação: 07/12/2010  
(RPI 2083)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/7048  
A61K 31/573

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO**

(30) Prioridade Unionista: 10/06/2005 FR 0505919

(73) Titular(es): Galderma S.A.

(72) Inventor(es): Alexandre Kaoukhov, Colette Pernin

(74) Procurador(es): Paola Calabria Mattioli

(86) Pedido Internacional: PCT FR2006001299 de 08/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/131651 de 14/12/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO. A presente invenção trata de uma composição farmacêutica, em particular dermatológica, que contém, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto da família das avermectinas e hidro cortisona, bem como de seu uso para a fabricação de um medicamento destinado ao tratamento de afecções da pele, em particular da rosácea.



PI0612935-8

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO"**

A presente invenção trata de uma composição farmacêutica, e em particular dermatológica, destinada ao tratamento de afecções da pele, em particular ao tratamento da rosácea (denominada antigamente acne rosácea). Em particular, a presente invenção trata de uma composição farmacêutica, em particular dermatológica, que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto da família das avermectinas e hidrocortisona.

A rosácea é uma dermatose inflamatória crônica que afeta principalmente a parte mediana do rosto e as pálpebras de certos adultos. Ela se caracteriza por eritema telangiectásico, ressecamento da pele, pápulas e pústulas.

Classicamente, a rosácea se desenvolve nos adultos entre 30 e 50 anos de idade; ela atinge mais freqüentemente as mulheres, embora a afecção seja geralmente mais severa nos homens.

Apesar de seu antigo nome, a acne rosácea não é uma afecção do folículo pilo-sebáceo como a acne juvenil, mas uma afecção primariamente vascular cujo estágio inflamatório é desprovido de cisto e de comedões característicos da acne vulgar.

A etiologia da rosácea é ainda mal compreendida, embora diversas teorias tenham sido elaboradas. A tese mais comum se baseia na presença característica do parasita *Demodex folliculorum* nos pacientes acometidos de rosácea. Esse organismo está ausente na acne vulgar. Outros fatores foram descritos como podendo contribuir para o desenvolvimento da rosácea, tais como os fatores hormonais e em endócrinos, os fatores climáticos imunológicos e bacterianos pela presença de *Helicobacter pylori*, uma bactéria associada aos distúrbios gastrointestinais.

A rosácea evolui em quatro estágios durante vários anos por surtos agravados pelas variações de temperatura, o álcool, os condimentos, a exposição solar, as emoções. Os diferentes estágios da doença são os seguintes:

Estágio 1: Estágio dos episódios de eritema. Os pacientes apresentam surtos de eritrose devida à dilatação brutal das arteríolas do rosto que apresenta então um aspecto congestivo, vermelho. Esses surtos são provocados pelas emoções, as refeições, as mudanças de temperatura.

5 Estágio 2: Estágio da cuperose, ou seja, do eritema permanente com telangiectasias. Certos pacientes apresentam também edemas nas maçãs do rosto e da testa.

Estágio 3: Estágio inflamatório com aparecimento de pápulas e pústulas inflamatórias mas sem atingir o folículo sebáceo e portanto com  
10 ausência de cistos e de comedões.

Estágio 4: Estágio do rinofima. Essa fase tardia atinge essencialmente os homens. Os pacientes apresentam um nariz volumoso, vermelho, bulboso com hiperplasia sebácea e espessamento fibroso do tecido conjuntivo.

15 Classicamente, a rosácea é tratada por via oral ou tópica com antibióticos tais como as tetraciclina, a eritromicina, a clindamicina, o metronidazol, mas também com a vitamina A, o ácido salicílico, agentes antifúngicos, esteróides, o metronidazol (um agente antibacteriano), com anti-infecciosos, tal como o peróxido de benzoíla ou com a isotretinoína nas  
20 formas mais severas ou ainda com hidrocortisona.

A hidrocortisona (ou 11 beta, 17 alfa, 21-triidroxipregn-4-eno-3,20-dione) é conhecida na arte anterior como glicocorticóide, anti-inflamatório, imunossupressor, dermocorticóide, mineralocorticóide e antialérgico. A hidrocortisona é um anti-inflamatório misto que atua na inflamação primária e  
25 secundária no estado agudo da inflamação. Ela estabiliza a membrana lisossomal durante a fase catabólica proteolítica e aumenta o tônus capilar durante a fase reacional exsudativa. A hidrocortisona atua no estágio do granuloma durante a fase anabólica proliferativa de reparação, com uma

inibição da proliferação dos fibroblastos, da síntese dos mucopolissacarídeos e da formação de colágeno.

A patente US 5,952,372 descreve também um método de tratamento da rosácea que utiliza a ivermectina por via oral ou tópica para  
5 reduzir e eliminar o parasita *Demodex folliculorum* presente na pele dos pacientes. A ivermectina pertence à família das avermectinas, um grupo de lactonas macrocíclicas produzido pela bactéria *Streptomyces avermitilis* (Reynolds JEF (Ed) (1993) Martindale. The extra pharmacopoeia, 29a Edição, Pharmaceutical Press, London).

10 As avermectinas incluem em particular a ivermectina, a invermectina, a avermectina, a abamectina, a doramectina, a eprinomectina e a selamectina.

A ivermectina é conhecida na arte anterior por suas propriedades antiparasitárias e anti-helmínticas. A atividade antiparasitária seria devida à  
15 abertura de um canal cloro na membrana dos neurônios do parasita sob o efeito de uma liberação aumentada do neuromediador GABA (ácido gama-aminobutírico) que induz uma paralisia neuromuscular que pode levar à morte de certos parasitas. A ivermectina interage também com outros canais cloro, em particular os que dependem do neuromediador GABA (ácido gama-  
20 aminobutírico).

A invermectina é utilizada classicamente no tratamento dermatológico das manifestações endoparasitárias tais como a oncocercose e a miase. A patente US 6,133,310 descreve o uso da ivermectina no tratamento da rosácea a fim de reduzir e eliminar o parasita *Demodex folliculorum*  
25 presente na pele dos pacientes.

Todavia, esses tratamentos apresentam inconvenientes tais como fenômenos de irritação e de intolerância, em particular quando são utilizados por um tempo prolongado. Por outro lado, esses tratamentos são apenas

supressivos e não curativos, agindo em particular sobre os surtos pustulosos desenvolvidos no estágio inflamatório. Além disso, a hidrocortisona provoca freqüentemente um efeito rebote após o fim do tratamento.

Considerando a natureza crônica da rosácea, o tratamento ideal  
5 requer um uso prolongado e que seja seguro e eficaz. Levando em conta o que foi dito acima, existe portanto uma necessidade de realizar uma composição que mostre uma eficácia melhorada no tratamento da rosácea e que não apresente os efeitos secundários descritos na arte anterior. Existe em particular uma necessidade de realizar uma composição que confira uma maior tolerância dos princípios ativos,  
10 e que diminua ao mesmo tempo seus efeitos secundários.

A composição que compreende a associação pode permitir ainda eliminar o efeito rebote habitualmente observado no fim do tratamento com a hidrocortisona.

Por esse motivo, a presente invenção tem por objeto uma  
15 composição farmacêutica, em particular dermatológica, que compreende em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto da família das avermectinas e hidrocortisona.

Por meio fisiologicamente aceitável, entende-se qualquer meio compatível com a pele, as mucosas e/ou os fâneros.

20 A hidrocortisona de acordo com a presente invenção pode ser utilizada como tal, ou então sob a forma de um sal com uma base farmaceuticamente aceitável, ou ainda sob a forma de um éster ou de um derivado. Por ésteres, entendem-se em particular o 21-sucinato, o 21-acetato, o 21-butirato, o 17-butirato, o 17-valerato, o 21-betaciclopentanopropionato (ou  
25 cipionato), o aceponato ou ainda o buteprato. Por derivados, entendem-se compostos que se distinguem da hidrocortisona por substituição, adição ou supressão de um ou mais grupos químicos e que apresentam sensivelmente a mesma atividade.

A presente invenção tem por objeto uma composição farmacêutica, em particular dermatológica, que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto da família das avermectinas, e pelo menos um composto escolhido entre a hidrocortisona, seus sais, seus ésteres e seus derivados.

A presente invenção tem preferencialmente por objeto uma composição farmacêutica, em particular dermatológica, que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos ivermectina e hidrocortisona.

A presente invenção tem também por objeto o uso dessa composição para a fabricação de um medicamento destinado ao tratamento da pele.

Essa composição se destina em particular a uma aplicação tópica.

A presente invenção e as vantagens que dela decorrem serão mais bem compreendidos com a leitura da descrição de modos de realização não limitativos apresentados a seguir.

Os compostos da família das avermectinas utilizáveis de acordo com a presente invenção incluem em particular a ivermectina, a abamectina, a doramectina, a eprinomectina e a selamectina. De modo preferencial, o composto da família das avermectinas é a ivermectina.

Nas composições de acordo com a presente invenção, o referido composto da família das avermectinas está presente em concentrações compreendidas entre 0,001 e 10% em peso, em relação ao peso total da composição, de preferência entre 0,01 e 5% em peso.

Nas composições de acordo com a presente invenção, a hidrocortisona, seus sais, seus ésteres e/ou seus derivados, está presente em concentrações compreendidas entre 0,01 e 30% em peso em relação ao peso total da composição, de preferência entre 0,01 e 15% e de modo particularmente preferida entre 0,01 e 5% em peso.

Em todo o presente texto, salvo especificação diferente, deve-se

entender que quando são dados intervalos de concentrações, eles incluem os limites superiores e inferiores do referido intervalo.

Vantajosamente, as composições da presente invenção compreendem, além do pelo menos um composto da família das avermectinas a  
5 hidrocortisona, pelo menos outro agente terapêutico suscetível de aumentar a eficácia do tratamento. A título de exemplos não limitativos desses agentes, pode-se citar antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antivirais, antiparasitários, agentes antifúngicos, anestésicos, analgésicos, antialérgicos, retinóides, anti-  
radicais livres, antipruriginosos, queratolíticos, anti-seborréicos, anti-histamínicos,  
10 sulfetos, produtos imunossuppressores ou antiproliferativos ou suas misturas.

As composições de acordo com a presente invenção podem compreender ainda qualquer adjuvante habitualmente utilizado no campo cosmético e dermatológico, compatível como referido composto da família das avermectinas e a hidrocortisona. Pode-se citar em particular agentes quelantes,  
15 antioxidantes, filtros solares, conservantes, cargas, eletrólitos, umectantes, corantes, bases ou ácidos usuais, minerais ou orgânicos, perfumes, óleos essenciais, ativos cosméticos, hidratantes, vitaminas, ácidos graxos essenciais, esfingolipídios, compostos autobronzeantes, agentes calmantes e protetores da pele, agentes pro-penetrantes, gelificantes ou suas misturas. Esses adjuvantes,  
20 bem como sua concentração devem ser tais que eles não prejudiquem as propriedades vantajosas da mistura de acordo com a presente invenção. Esses aditivos podem estar presentes na composição à razão de 0 a 20% em peso em relação ao peso total da composição, de preferência de 1 a 10% em peso.

Como conservantes, pode-se citar a título de exemplo, o cloreto  
25 de benzalcônio, o fenoxietanol, o ácido benzílico, a diazolidiniluréia, os parabenos ou suas misturas.

Como agentes umectantes, pode-se citar em particular a glicerina e o sorbitol.

Como agentes quelantes, pode-se citar a título de exemplo, o ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), bem como seus derivados ou seus sais, a di-hidroxietilglicina, o ácido cítrico, o ácido tartárico ou suas misturas.

Como agentes pro-penetrantes, pode-se citar em particular o  
5 propileno glicol, o dipropileno glicol, o propileno glicol dipelargonato, o lauroglicol, e o etoxidiglicol.

As composições de acordo com a presente invenção são úteis para o tratamento e/ou a prevenção da rosácea.

De acordo com um primeiro modo de realização da presente  
10 invenção, o uso da composição se destina à fabricação de um medicamento para o tratamento da pele e de preferência para o tratamento da rosácea, da acne vulgar e/ou da dermatite seborréica e de modo particularmente preferido para o tratamento da rosácea.

A presente invenção trata ainda do uso de pelo menos um  
15 composto da família das avermectinas para a preparação de uma composição farmacêutica, em particular dermatológica, destinada à prevenção e/ou ao tratamento de uma afecção da pele. Nesse uso, a composição é tal como definida anteriormente.

A composição de acordo com a presente invenção é uma  
20 composição farmacêutica, e em particular dermatológica, que pode se apresentar sob todas as formas galênicas classicamente utilizadas para uma aplicação tópica e em particular em forma de géis aquosos, de soluções aquosas ou hidroalcoólicas. Ela pode também, por adição de uma fase graxa ou oleosa, se apresentar sob a forma de dispersões do tipo loção ou soro, de  
25 emulsões de consistência líquida ou semilíquida do tipo leite obtidas por dispersão de uma fase graxa em uma fase aquosa (O/A) ou inversamente (A/O), ou de suspensões ou emulsões de consistência mole semilíquida ou sólida do tipo creme ou gel ou pomada ou ainda de emulsões múltiplas (A/O/A

ou O/A/O), de microemulsões, de microcápsulas, de micropartículas ou de dispersões vesiculares de tipo iônico e/ou não-iônico, ou dispersões cera/fase aquosa. Essas composições são preparadas pelos métodos habituais.

Quando a composição estiver na forma de emulsão, a proporção da fase oleosa da emulsão pode variar por exemplo de 5 a 80% em peso, e de preferência de 5 a 50% em peso em relação ao peso total da composição. Os óleos, os emulsionantes e os co-emulsionantes utilizados na composição sob a forma de emulsão são escolhidos entre os que são classicamente utilizados no campo dermatológico. O emulsionante e o co-emulsionante estão geralmente presentes na composição em uma proporção que varia de 0,3 a 30% em peso, e de preferência de 0,5 a 20% em peso em relação ao peso total da composição. A emulsão pode ainda conter vesículas lipídicas.

Como matérias graxas utilizáveis na presente invenção, pode-se citar os óleos e em particular os óleos minerais (óleo de vaselina), os óleos de origem vegetal (óleo de abacate, óleo de soja), os óleos de origem animal (lanolina), os óleos de síntese (peridroesqualeno), os óleos siliconados (ciclometicona) e os óleos fluorados (perfluoropoliéteres). Pode-se também utilizar, como matérias graxas, álcoois graxos tais como o álcool cetílico, ácidos graxos, ceras e gomas, em particular as gomas de silicone.

Como emulsionantes e co-emulsionantes utilizáveis na presente invenção, pode-se citar, por exemplo, os ésteres de ácido graxo e de polietileno glicol tais como o estearato de PEG-100, o estearato de PEG-50 e o estearato de PEG-40; os ésteres de ácido graxo e de poliol tais como o estearato de glicerila, o triestearato de sorbitano e os estearatos de sorbitano oxietilenados disponíveis com os nomes comerciais Tween 20 ou Tween 60, por exemplo; e suas misturas.

Como gelificantes, a título de exemplos não limitativos, pode-se citar a família das poliacrilamidas tais como a mistura de copolímero de acriloldimetiltaurato de sódio / iso-hexadecano / polissorbato 80 vendida com o

nome de Simulgel™ 600 pela Seppic™, a mistura de poliacrilaida / isoparafina C13-14 / lauret-7 como, por exemplo, a que vendida com o nome de Sepigel 305™ pela Seppic™, a família dos polímeros acrílicos acoplados a cadeias hidrófobas tais como o PEG-150 / decil / copolímero SMDI vendido com o  
5 nome de Aculyn 44™ (policondensado que compreende pelo menos como elementos um polietilenoglicol com 150 ou 180 mols de óxido de etileno, álcool decílico ou metileno bis(4-ciclo-hexilisocianato) (SMDI), a 35% em peso em uma mistura de propilenoglicol (39%) e água (26%)), a família dos amidos modificados tais como o amido de batata modificado vendido com o nome de  
10 Structure Solanace™ ou ainda suas misturas.

Os gelificantes preferidos são provenientes da família das poliacrilamidas tais como o Simulgel 600™ ou o Sepigel 305™ ou suas misturas.

O gelificante tal como descrito acima pode ser utilizado a uma concentração que varia de 0,1 a 15% e, de preferência, de 0,5 a 5%.

### REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, em particular dermatológica, em que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto da família das avermectinas e pelo  
5 menos um composto escolhido entre a hidrocortisona, seus sais, seus ésteres e seus derivados.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do composto da família das avermectinas ser escolhido entre a ivermectina, a avermectina, a abamectina, a doramectina, a  
10 eprinomectina e a selamectina.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato do composto da família das avermectinas ser a ivermectina.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato do composto da família das  
15 avermectinas representar entre 0,001 e 10% em peso, em relação ao peso total da composição, de preferência entre 0,01 e 5% em peso.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato da concentração de hidrocortisona, de seus sais, seus ésteres e/ou seus derivados estar compreendida entre 0,01  
20 e 30% em peso em relação ao peso total da composição, de preferência entre 0,01 e 15% e mais preferencialmente ainda entre 0,01 e 5% em peso.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de ser de aplicação tópica.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das  
25 reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de conter ainda pelo menos um agente ativo escolhido no grupo que compreende os antibióticos, os agentes antibacterianos, os antivirais, os antiparasitários, os antifúngicos, os anestésicos, os analgésicos, os antialérgicos, os retinóides, os anti-radicais

livres, os antipruriginosos, os queratolíticos, os anti-seborréicos, os anti-histamínicos, os sulfetos, os produtos imunossuppressores ou antiproliferativos.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de conter ainda pelo menos um  
5 aditivo escolhido no grupo que compreende os agentes quelantes, os antioxidantes, os filtros solares, os conservantes, as cargas, os eletrólitos, os umectantes, os corantes, as bases ou os ácidos usuais, minerais ou orgânicos, os perfumes, os óleos essenciais, os ativos cosméticos, os hidratantes, as vitaminas, os ácidos graxos essenciais, os esfingolipídios, os compostos  
10 antibronzeantes, os agentes calmantes e protetores da pele, os agentes pro-penetrantes, os gelificantes ou suas misturas.

9. USO, de pelo menos um composto da família das avermectinas e de pelo menos um composto escolhido entre a hidrocortisona, seus sais, seus ésteres e/ou seus derivados, de acordo com qualquer uma das  
15 reivindicações 1 a 8 para a fabricação de um medicamento destinado à prevenção e/ou ao tratamento de uma afecção da pele.

10. USO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato do medicamento se destinar ao tratamento e/ou à prevenção da rosácea, da acne vulgar e/ou da dermatite seborréica.

20 11. USO, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato do medicamento se destinar ao tratamento e/ou à prevenção da rosácea.

**RESUMO****“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO”**

A presente invenção trata de uma composição farmacêutica, em particular dermatológica, que contém, em um meio fisiologicamente aceitável,  
5 pelo menos um composto da família das avermectinas e hidrocortisona, bem como de seu uso para a fabricação de um medicamento destinado ao tratamento de afecções da pele, em particular da rosácea.