



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

(21) **PI0621115-1 A2**

(22) Data de Depósito: 18/12/2006
(43) Data da Publicação: 29/11/2011
(RPI 2134)



(51) *Int.Cl.:*
A61P 17/00
A61P 17/10
A61K 9/107
A61K 31/35

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE PELO MENOS UM COMPOSTO DA FAMÍLIA DAS AVERMECTINAS E USO DE UMA COMPOSIÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 20/12/2005 FR 0512956

(73) **Titular(es):** GALDERMA S.A

(72) **Inventor(es):** Fanny Diaz-Astruc, Sandrine Segura-Orsoni

(74) **Procurador(es):** Paola Calabria Mattioli

(86) **Pedido Internacional:** PCT FR2006051378 de 18/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/071876de 28/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE PELO MENOS UM COMPOSTO DA FAMÍLIA DAS AVERMECTINAS E USO DE UMA COMPOSIÇÃO. A presente invenção refere-se a uma composição que compreende pelo menos um composto da família das avermectinas, de preferência a ivermectina, caracterizada pelo fato da composição ser uma emulsão inversa que contém uma fase hidrófila dispersada glicólica ou hidroglicólica, uma fase contínua lipófila e um emulsificante de HLB compreendido entre 2 e 7, composição essa que não compreende DHEA e/ou seus precursores e/ou derivados químicos e/ou biológicos e/ou derivados de vitamina D. Essa emulsão inversa permite evitar a cristalização do ativo e/ou sua degradação química possuindo ao mesmo tempo boa estabilidade e sendo bem tolerado.

“COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE PELO MENOS UM COMPOSTO DA FAMÍLIA DAS AVERMECTINAS E USO DE UMA COMPOSIÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma nova composição de tipo emulsão inversa que compreende um composto da família das avermectinas, de preferência a ivermectina, para a fabricação de uma composição farmacêutica tópica destinada ao tratamento da rosácea.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A ivermectina é uma mistura de dois compostos que pertencem à família das avermectinas, a 5-0-demetil-22,23-dihidroavermectina A_{1a} e a 5-0-demetil-22,23-dihidroavermectina A_{1b}. Eles são também conhecidos pelo nome de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} e 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. A ivermectina contém pelo menos 80 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} e menos de 20 % de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. Esse agente ativo faz parte da classe das avermectinas, um grupo de lactonas macrocíclicas produzido pela bactéria *Streptomyces avermitilis* (Reynolds JEF (Ed) (1993) Martindale. *The extra pharmacopoeia*. 29th Edition. Pharmaceutical Press, London).

Em meados dos anos 80, a ivermectina foi apresentada como medicamento antiparasitário de amplo espectro para uso veterinário (Campbell, W.C. et al., (1983). *Ivermectin: a potent new antiparasitic agent*, Science, 221, 823-828). Ele é eficaz contra a maior parte dos vermes intestinais (com exceção das tênias), a maior parte dos acarídeos, e contra alguns piolhos. Ele apresenta em particular uma afinidade elevada com os canais cloro glutamato dependentes presentes nas células nervosas e musculares dos invertebrados. Sua fixação nos canais favorece um aumento da permeabilidade membranária aos íons cloros, causando uma hiperpolarização da célula nervosa ou muscular. Disso resulta uma paralisia neuromuscular que pode provocar a morte de certos parasitas. A ivermectina

reage também com outros canais cloreto ligante-dependentes tais como os que acionam o neuromediador GABA (ácido gama-aminobutírico).

A ivermectina é mais particularmente um anti-helmíntico. Ela já foi descrita no homem no tratamento da oncocercose por *Onchocerca volvulus*, da estrogiloidose (anguilulose) gastrointestinal (produto Stromectol®), da sarna sarcóptica humana (Meinking TL et al., *N Engl J Med* 1995 Jul 6;333(1):26-30 *The treatment of scabies with ivermectin*), bem como no tratamento da microfilaremia diagnosticada ou suspeitada nos indivíduos que sofrem de filariose linfática devida a *Wuchereria bancrofti*.

A patente US 6,133,310 descreve o uso da ivermectina em via tópica em forma de protótipo de uma loção constituída por uma mistura de ivermectina e de água e menciona ainda a possibilidade de uma protótipo de um creme constituído por sua vez pela mistura da ivermectina e de um excipiente tal como o propileno glicol ou o lauril sulfato de sódio, mas não descreve nenhuma composição farmacêutica como tal. Essas misturas se assemelham a preparações experimentais utilizadas de acordo com os primeiros resultados de uma prova de conceito. De fato, os elementos divulgados nessa patente não fornecem nenhum ensinamento ao técnico no assunto sobre a viabilidade de composições farmacêuticas que contenham ivermectina cosmeticamente aceitáveis, em particular que possuam boa cosmetecidade e um período de validade suficiente para um produto industrial (mínimo 2 anos).

A ivermectina de acordo com a presente invenção contém pelo menos 80% de 22,23-dihidroaivermectina B_{1a} e menos de 20% de 22,23 dihidroaivermectina B_{1b}.

A ivermectina apresenta grande instabilidade na presença de água e torna-se particularmente difícil obter composições farmacêuticas estáveis que contenham a ivermectina. Ela apresenta a dificuldade de ser

fracamente solúvel e raramente estável nos solventes cosméticos ou farmacêuticos habitualmente utilizados, em particular a água; ela é de fato sensível a um meio aquoso. Essa sensibilidade à água pode conduzir a uma instabilidade química do ativo e/ou a uma cristalização do ativo inicialmente solubilizado. Essa sensibilidade à água limita, portanto, sua formulação em composições cosméticas ou dermatológicas aplicadas por via tópica ou oral.

Os fenômenos de degradação química e/ou de cristalização da ivermectina em presença de água têm por consequência uma diminuição ou uma perda de eficácia e uma incerteza quanto à dose de ativo empregada durante seu uso, o que vai de encontro ao objetivo desejado. Além disso, essa degradação do ativo e/ou sua cristalização podem modificar a estabilidade global das composições, bem como seu aspecto.

A forma galênica mais comumente utilizada atualmente em dermatologia é a emulsão óleo em água na qual o ativo está de preferência solubilizado em uma fase lipófila. Mas essa solução é pouco satisfatória, pois para atender a um objetivo de concentração de ativo que possua uma eficácia terapêutica quantificável, seriam necessárias concentrações de óleos solventes muito elevadas, conduzindo a produtos sem a menor dúvida pouco agradáveis de usar, devido a seu toque pegajoso, instáveis fisicamente e continuando a ser ao mesmo tempo limitadas em termos de concentração de ativo.

Uma possibilidade consiste em solubilizar o ativo na fase hidrófila da emulsão, no limite de sua solubilidade nos meios aquosos ou hidroglicólicos.

Mas essa solução não permite resolver os problemas de estabilidade química encontrados com a ivermectina, pois a atividade de água da emulsão continua muito elevada.

A substituição da totalidade ou de parte da fase aquosa por um

ou mais glicóis conduz geralmente a formulações cosmeticamente pouco aceitáveis. Em particular, quando a taxa de glicol é superior a 20%, a formulação é cosmeticamente pouco aceitável devido a seu toque colante, e sua estabilidade física não está muitas vezes garantida.

5 Entretanto, de modo surpreendente, a Depositante conseguiu substituir uma parte significativa da fase aquosa por glicóis sem incorrer com isso nos inconvenientes supramencionados.

 A Depositante já protegeu em seu pedido FR 2867784 composições farmacêuticas que compreendem ivermectina, mas é importante
10 melhorar mais a estabilidade das composições que compreendem a ivermectina preservando ao mesmo tempo a tolerância da composição.

 A Depositante revela de modo surpreendente que a composição de tipo emulsão inversa de acordo com a presente invenção é muito boa em termos de estabilidade física e química, e de boa tolerância sobre a pele. De
15 fato, constata-se que ela é particularmente apropriada para o tratamento das afecções dermatológicas e mais particularmente apropriada para o tratamento da rosácea.

 A presente invenção tem também por objeto um processo de obtenção da composição de acordo com a presente invenção e seu uso para a
20 fabricação de um medicamento tópico destinado ao tratamento da rosácea.

 A elaboração de uma emulsão inversa como alternativa não é evidente para o técnico no assunto considerando-se as dificuldades conhecidas de formular a ivermectina em composições estáveis. Por emulsão inversa, entende-se uma emulsão de tipo fase hidrófila dispersada na fase
25 lipófila.

 O uso de agentes solubilizantes hidrófilos como o propileno glicol não era também natural para o técnico no assunto considerando-se que as grandes concentrações necessárias não eram favoráveis à boa estabilidade

física da fórmula e a um toque cosmético aceitável.

A obtenção de uma boa tolerância com solubilizantes como o propileno glicol não era também evidente, pois foi constatada a existência nos seres humanos de fenômenos de intolerância cutânea, por exemplo, nos seres humanos sadios (Motoyoshi et al. Cosmet and toiletries, 99, 83-89, 1984).

Existia, portanto, uma necessidade de uma composição que permite atender a um ou mais dos seguintes aspectos: dispor de boa estabilidade da fórmula ao frio e ao calor, em particular quanto à manutenção do tamanho dos glóbulos e à ausência de defasagem, bem como uma viscosidade estável ao longo do tempo, ter uma boa resistência da ivermectina aos fenômenos de oxidação, permitir boa estabilidade química do ativo e boa disponibilidade desse ativo para a pele, apresentar boa tolerância cutânea, é também útil poder dispor de uma composição que permita uma forte concentração volumétrica dispersada. É também útil que a preparação dessas composições tenha um modo de preparação vantajoso.

Ora, a Depositante desenvolveu de modo surpreendente uma formulação de tipo glicol que permite superar diversos problemas ligados aos aspectos mencionados acima permitindo, ao mesmo tempo, dispor de boa estabilidade física da composição como tal, mas também permitir boa estabilidade física e disponibilidade do ativo, em particular a ivermectina, que ela contém. A composição de acordo com a presente invenção tem também a vantagem de apresentar boa tolerância cutânea e de permitir uma forte fração volumétrica dispersada.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, portanto, a uma composição que compreende pelo menos um composto da família das avermectinas, de preferência a ivermectina, caracterizada pelo fato da composição ser uma emulsão inversa que contém uma fase hidrófila dispersada glicólica ou

hidroglicólica, uma se continua lipófila e um emulsificante de HLB compreendido entre 2 e 7, e a referida composição não compreende DHEA e/ou seus precursores e/ou derivados químicos e/ou biológicos e/ou um derivado de vitamina D.

5 Os compostos da família das avermectinas utilizáveis na presente invenção incluem em particular a ivermectina, a ivermectina, a avermectina, a abamectina, a doramectina, a eprinomectina e a selamectina. De modo preferencial, o composto da família das avermectinas e a ivermectina.

10 A composição de acordo com a presente invenção compreende de preferência exclusivamente o composto da família das avermectinas, de preferência a ivermectina, a título de princípio ativo.

Pelo termo HLB, entende-se a Relação Hidrófila/Lipófila ou “Balanço hidrofílico/Lipofílico (HLB)” que corresponde ao equilíbrio entre a dimensão e a força do grupo hidrófilo e a dimensão e a força do grupo lipófilo
15 do emulsificante.

A composição de acordo com a presente invenção permite obter boas propriedades de liberação/penetração do ativo, em particular a ivermectina, em níveis de diferentes substratos cutâneos, conduzindo a uma boa disponibilidade do ativo na pele, o qual está presente em forma
20 solubilizada.

Por forma solubilizada, entende-se uma dispersão do ativo no estado molecular em um líquido, e nenhuma cristalização do ativo é visível a olho nu nem mesmo ao microscópio ótico em polarização cruzada.

A formulação da ivermectina solubilizada em uma fase glicólica
25 ou hidroglicólica em emulsão inversa de acordo com a presente invenção permite assim, de modo surpreendente, superar problemas de estabilidade química e de cristalização usualmente encontrados em formulação com o tipo de ativo de acordo com a presente invenção.

A presente invenção trata também da preparação de emulsões inversas que contêm uma fase hidrófila glicólica ou hidroglicólica, perfeitamente estáveis química e fisicamente, mesmo à forte fração volumétrica dispersada, que não mostram nenhuma degradação química e/ou
5 cristalização da ivermectina e particularmente bem tolerada.

Por estabilidade física de acordo com a presente invenção, entende-se uma composição que não apresenta nenhuma modificação de aspecto macroscópico (separação de fase, mudança de cor de aspecto, viscosidade, etc.) nem microscópico (recristalização dos ativos) após
10 armazenamento às temperaturas de 4°C, 25°C, 40°C e 55°C durante 3 meses.

Por estabilidade química de acordo com a presente invenção, entende-se uma composição na qual o teor de princípio ativo permanece estável após três meses à temperatura ambiente e a 40°C. Um teor estável de princípio ativo significa de acordo com a presente invenção que o teor
15 apresenta uma variação muito pequena em relação ao teor inicial, ou seja, a variação de teor de princípio ativo no tempo T não deve ser inferior a 90% e mais particularmente a 95% do teor inicial a T0.

De preferência, o composto da família das avermectinas, de preferência a ivermectina, é solubilizado na fase dispersada glicólica ou
20 hidroglicólica da emulsão inversa de acordo com a presente invenção. De modo mais vantajoso, o composto da família das avermectinas, em particular a ivermectina, é exclusivamente solubilizado no(s) glicol(óis) utilizado(s) na emulsão inversa de acordo com a presente invenção.

A composição de acordo com a presente invenção é de
25 preferência adaptada a uma aplicação tópica na pele, nos fâneros e/ou nas mucosas. Ela compreende geralmente um meio fisiologicamente aceitável e uma quantidade de composto da família das avermectinas, em particular a ivermectina, suficiente para obter o efeito desejado. A proporção ponderal de

composto da família das avermectinas, de preferência entre 0,001% e 20% em peso em relação ao peso total da composição, de preferência entre 0,01% e 5%, em particular entre 0,02 e 2%. Mais particularmente, a composição contém 1% em peso de ativo, em particular a ivermectina, em relação ao peso total da composição.

Os glicóis úteis na presente invenção podem ser definidos como alquilenos ou poli alquilenos glicóis. A título de exemplos não limitativos, pode-se citar os alquilenos e polialquilenos glicóis (C1 a C6) tal como o etileno glicol, o polietileno glicol (2 a 10 monômeros), o propileno glicol, o dipropileno glicol, o butileno glicol, o pentileno glicol, o hexileno glicol. Eles podem ser oxietilenados ou não (2 a 50 OE). Os preferidos de acordo com a presente invenção são o hexileno glicol, o propileno glicol e o dipropileno glicol, e o polietileno glicol 400 (PEG 400).

Os glicóis utilizáveis de acordo com a presente invenção terão vantajosamente como parâmetro de solubilidade um δ_p inferior a 10, devendo ficar claro que os 3 parâmetros de solubilidade de Hansen: δ_d , δ_p e δ_h caracterizam, para um dado componente, as energias que correspondem respectivamente às interações dispersivas, polares e de tipo que ligações hidrogênio existente entre as moléculas desse componente, e δ_p caracteriza mais particularmente as forças de interação de Debye entre dipolos e é função do número de átomos de oxigênio na fórmula do referido componente (S. Paint Technology, 30, 195, 1967, "*The three dimensional solubility parameter - Key to paint component affinities*"). De preferência, os parâmetros de solubilidade dos glicóis preferidos de acordo com a presente invenção estão compreendidos entre 5 e 10.

De preferência, a fase hidrófila dispersada compreende pelo menos um glicol escolhido entre o propileno glicol, o hexileno glicol, o dipropileno glicol e o PEG 400.

Como compostos lipófilos utilizáveis para constituir a fase graxa contínua das emulsões de acordo com a presente invenção, pode-se citar os óleos minerais (óleo de parafina), os óleos de origem vegetal (óleo de abacate, óleo de amêndoas doces, óleo de soja), os óleos de origem animal (lanolina), os óleos de siliconados (ciclometicona, dimeticona) e os óleos fluorados (perfluoroéteres). Pode-se também utilizar álcoois graxos tais como o álcool cetílico, os álcoois de Guerbet, em particular o octildodecanol conhecido com o nome de Eutanol G, ácidos graxos, ceras, gomas e em particular as gomas de silicone.

A fase graxa poderá também ser constituída de mono, di ou triésteres de origem sintética, lineares ou ramificados, em particular miristato ou palmitato de isopropila, ou triglicerídeo caprílico/cáprico (Miglyol 812).

De modo preferido, são utilizados compostos não oxidáveis para constituir os óleos da fase lipófila contínua, que são preferencialmente escolhidas entre as de tipo siliconado, as de tipo éster ou as do tipo mineral.

Os compostos que entram na composição da fase líquida da emulsão terão como parâmetro de solubilidade de Hansen um δ_p inferior a 5, por exemplo compreendido entre 0 e 2.

Por outro lado, a fim de evitar qualquer cristalização da ivermectina, o parâmetro de solubilidade global da fase lipófila: $\delta_t = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2}$ terá um valor inferior a 18, por exemplo, entre 10 e 18, e de preferência entre 12 e 18.

A fração volumétrica da fase hidrófila dispersada na emulsão de acordo com a presente invenção varia de 10 a 90% em relação ao volume total da emulsão. Ela pode ser exclusivamente glicólica ou hidroglicólica.

A proporção volumétrica de glicóis em relação ao volume total da fase hidrófila dispersada se situa entre 30 e 100% e de preferência entre 60 e 100%.

Os emulsificantes (ou tensoativos ou surfactantes) são substâncias naturais ou sintéticas formadas por uma parte hidrófila ou polar e por uma parte lipófila ou apolar. Trata-se de moléculas anfífilas uma vez que possuem dupla polaridade. Os emulsificantes se caracterizam por seu HLB; se o HLB for elevado, a parte hidrófila é predominante, se o HLB for baixo, a parte lipófila predomina.

Entre esses emulsificantes, incluem-se de modo preferido os emulsificantes poliméricos que se caracterizam por uma massa molecular elevada e uma estrutura não linear que permite maior fixação na interface água/óleo que a obtida com os emulsificantes de tipo monomérico.

Os emulsificantes possíveis de serem utilizados de acordo com a presente invenção, sozinhos ou em mistura, são aqueles que permitem fazer emulsões reversas com HLB inferior a 7.

De modo geral, os emulsificantes preferidos são emulsificantes siliconados, de tipo organopolissiloxano tais como:

E1) Poli alquil meticona copolióis (poli alquil metilsiloxano oxialquilenados eventualmente reticulados) que contêm cadeias alquila com C6 a C20, saturadas ou não, lineares ou ramificadas

uma unidade polioxialquilenada de 1 a 50 OE (Óxido de Etileno) e/ou

uma unidade polioxipropilenada de 1 a 50 OP (Óxido de Propileno)

E2) poli alquil dimetil metilsiloxano oxialquilenados que contêm: cadeias alquila com C6 a C20, saturadas ou não, lineares ou ramificadas, uma unidade polioxietilenada de 1 a 50 OE e/ou

uma unidade polioxipropilenada de 1 a 50 OP

Os organopolissiloxanos da composição da presente invenção contêm em particular um ou mais grupos oxialquilenados e em particular oxietilenados (OE), por exemplo de 1 a 40 unidades oxialquilenadas, de preferência de 1 a 20, de preferência de 10 a 20, mais preferencialmente de 12 a 20 e mais preferencialmente ainda de 12 a 18 unidades oxialquilenadas, que podem formar cadeias polioxialquienos e em particular polioxietilenos. Esses grupos podem ser pendentos ou em extremidade de cadeia. Os átomos de silício que portam esses grupos são vantajosamente em número de aproximadamente 1 a 10 e, de preferência, de 1 a 6. A estrutura siliconada que forma o esqueleto polimérico do organopolissiloxano com grupo(s) oxialquilenado(s) é vantajosamente uma estrutura polidimetilsiloxano (PDMS) no qual eventualmente uma parte dos grupos metila é substituída por grupos alquila com C2 a C30 e de preferência com C8 a 24, e mais preferencialmente ainda de C10 a C20 ou fenila, seja em extremidade de cadeia, seja pendente.

Vantajosamente, serão utilizados, portanto, como emulsificantes de tipo E1 ou E2, os emulsificantes siliconados como os alquildimeticona copolióis tais como o Abil EM-90, ou a mistura de dimeticona copoliol ou ciclometicona, vendido pela Dow Corning sob a denominação de 3225C Formulation Aid, o laurilmeticona copoliol vendido com o nome de Emulsifier 10 pela Dow Corning, ou misturas à base de um polímero siliconado tal como o cetil dimeticona copoliol com poligliceril-4 isoestearato e hexil laurato vendido com o nome de Abil WE09 pela Goldschmidt, o Abil EM 97 da Goldschmidt (Dimeticona copoliol & ciclometicona), o Wacker SPG 128 VP da Wacker (ciclometicona e octildimeticona metóxi glicosil), ou ainda Silwax WD-IS (Dimeticona copoliol isoestearato).

E3) os mono ou poli alquil ésteres siloxanos, como por exemplo o Silwax WD-IS (Dimeticona copoliol isoestearato).

E4) os ésteres de ácido alcoxilados carboxílicos como os alquilésteres poli-hidroxilados de PEG, por exemplo o Arlacel P 135 da Uniqema (PEG-30 dipoli-hidroxiestearato).

Serão utilizados de preferência os emulsificantes de HLB compreendido entre 2 e 7, preferencialmente um emulsificante E/H siliconado de HLB compreendido entre 2 e 7, preferencialmente um emulsificante A/O siliconado polimérico de HLB compreendido entre 2 e 7.

A composição de acordo com a presente invenção conterá em particular, expresso em porcentagem em peso, de 0,5 a 8% de emulsificante, por exemplo de 0,5 a 5%, de preferência entre 3 e 5%, em relação ao peso total da composição.

A composição de acordo com a presente invenção compreende de preferência um emulsificante siliconado escolhido entre o laurilmeticona copoliol, o cetil dimeticona copoliol, uma mistura de dimeticona copoliol e ciclometicona ou uma mistura de cetil dimeticona copoliol com poligliceril-4 isoesterato e hexil laurato.

Além disso, de modo vantajoso, para melhorar a estabilidade da dispersão, é possível associar aos emulsificantes principais descritos acima um ou mais co-emulsificantes com uma HLB superior a 6. A relação (co-emulsificante/emulsificante) será vantajosamente inferior a 1,5 e de preferência inferior a 0,75.

A título de exemplo, pode-se citar:

- Os alquil ou poli alquil ésteres de sorbitano polioxietilenados ou não com entre 1 e 5 cadeias alquilas entre C1 e C20 saturadas ou não, ramificadas ou não, e com de 0 a 40 OE (por exemplo: monolaurato de sorbitano 20 OE ou monooleato de sorbitano 20 OE (Tween 80 da Uniqema));

- Os alquil ou poli alquil éteres ou ésteres polioxietilenados com entre 1 e 5 cadeias alquilas entre C10 e C20 saturadas ou não, ramificadas ou

não e com de 0 a 40 OE (cetearet-20 (Eumulgin B2 de Cognis), ou o estearet (Brij 78) 20 OE);

- Os Alquil ou poli alquil mono ou poliglicosídeos etoxilados e esterificados com entre 1 e 5 cadeias alquilas entre C6 e C20 saturadas ou não, ramificadas ou não e de 1 a 10 unidades de glicose (por exemplo, o PEG-20 metilglicose sesquiesterato (Glucamate SSE-20 da Amerchol));

- Os Alquil ou poli alquil ésteres ou éteres de poliglicerol com entre 1 e 5 cadeias alquilas entre C10 e C20 saturadas ou não, ramificadas ou não e de 1 a 8 unidades glicerol (por exemplo o poliglicerol 4 – isoestearato ou o PEG-8 estearato (Myrj 45)).

De preferência, a composição de acordo com a presente invenção compreende ainda um co-emulsificante com uma HLB superior a 6, que é de preferência o cetearet-20.

Finalmente, é possível adicionar de modo vantajoso na fase dispersada de 0,001 a 10% em peso em relação ao peso total da formulação, de um co-solvente do ativo que possui uma temperatura de evaporação inferior a 100°C, de preferência álcoois lineares ou ramificados com C1-C4, como o etanol e o isopropanol.

De modo interessante, a preparação da emulsão de acordo com a presente invenção mostrou precisar apenas pouca energia mecânica ou térmica em relação às preparações de outras emulsões inversas já conhecidas.

De modo conhecido, a composição da presente invenção pode conter também os adjuvantes usuais nos campos cosmético e dermatológico, tais como os gelificantes hidrófilos ou lipófilos, os umectantes como a glicerina e o sorbitol, os espessantes de fase graxa, os conservantes, os antioxidantes, os eletrólitos, os solventes, os perfumes, as cargas, os filtros,

os pigmentos, os absorvedores de odor, as matérias colorantes e os agentes quelantes de metais. As quantidades desses diferentes adjuvantes são as classicamente utilizadas nos campos considerados, e, por exemplo, de 0,01 a 20% do peso total da composição. Esses adjuvantes, de acordo com sua natureza, podem ser introduzidos na fase lipófila ou na fase hidrófila. Esses adjuvantes, bem como suas concentrações, devem ser tais que não prejudiquem as propriedades cosméticas e/ou dermatológicas da composição da presente invenção.

Como gelificantes hidrófilos, pode-se citar em particular os polímeros carboxivinílicos (carbômero), os copolímeros acrílicos tais como os copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos ou os acrilatos copolímeros, as poliacrilamidas, os polissacarídeos, as gomas naturais e as argilas, e, como gelificantes lipófilos, pode-se citar as argilas modificadas como as bentonas, os sais metálicos de ácidos graxos, a sílica hidrófoba, as gomas de silicone. De preferência, de acordo com a presente invenção, serão utilizados os seguintes gelificantes comerciais:

- o Lubrajel vendido pela Guardian, que é uma mistura de gliceril polimetacrilato e de propileno glicol,

- o Aculyn 44 vendido pela Rohm et Haas, que é uma mistura de PEG-150, de álcool decílico e de copolímero SMDI.

A composição acordo com a presente invenção possui toque cosmeticamente agradável, boa tolerância cutânea, boa estabilidade física, ou seja ausência de defasagem e manutenção do tamanho dos glóbulos ao frio (a 4°C) e ao calor (45°C) durante um longo tempo, por exemplo durante 3 meses, com uma viscosidade estável durante esse período. A composição de acordo com a presente invenção permite também conferir ao ativo boa estabilidade química e evitar sua cristalização ao longo do tempo.

Em particular, a presente invenção trata de uma composição cosmética ou dermatológica para aplicação tópica sobre a pele, os fâneros e/ou as mucosas, em forma de uma emulsão inversa que contém uma fase hidrófila glicólica ou hidroglicólica dispersada e uma fase contínua lipófila, caracterizada pelo fato de compreender, em um meio fisiologicamente aceitável (ou seja, compatível com a aplicação tópica sobre a pele, os fâneros e/ou as mucosas), expresso em porcentagem em peso em relação ao peso total da composição:

- de 0,01 a 5% de ivermectina,
- de 30 a 70% de glicóis,
- de 0,5 a 8% de emulsificante de HLB compreendido entre 2 e 7,
- de 0% a 5% de co-emulsificante de HLB superior a 6,
- de 0 a 50% de água, de preferência de 0 a 25% de água.

Em um modo de realização particular da presente invenção, a fase hidrófila dispersada possui uma atividade de água inferior a 0,85.

As composições de acordo com a presente invenção são em particular úteis como medicamento.

A presente invenção refere-se também ao uso da composição de acordo com a presente invenção para a fabricação de um medicamento destinado a prevenir e/ou tratar as afecções dermatológicas escolhidas entre a rosácea, a acne vulgar, a dermatite seborréica, a dermatite perioral, as erupções acneiformes, a dermatite acantolítica transitória e a acne necrótica miliar.

A composição em forma de emulsão inversa e que contém de preferência ivermectina de acordo com a presente invenção, destina-se mais particularmente ao tratamento da rosácea.

A presente invenção engloba também as preparações farmacêuticas e os medicamentos obtidos a partir das composições de acordo

com a presente invenção.

A presente invenção será agora ilustrada pelos exemplos não limitativos apresentados a seguir.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DOS EXEMPLOS 2 E 3 DA PRESENTE INVENÇÃO

Nas composições a seguir (Exemplos 2 a 3), as proporções dos diferentes constituintes são expressas em porcentagens em peso, salvo indicação contrária.

As composições dos exemplos 2 e 3 são preparadas da maneira indicada a seguir.

FASE GRAXA A

Pesar os componentes da fase graxa A e aquecer a 55°C.

FASE GRAXA B

Solubilizar a ivermectina no propileno glicol aquecido a 55°C.

Incorporar os outros componentes.

PRÉ-EMULSIFICAÇÃO

Introduzir lentamente a fase B na fase A, sob agitação moderada.

RESFRIAMENTO

Deixar sob agitação até a temperatura ambiente.

FASE C

Solubilizar o eletrólito na água.

FASE D (SE APLICÁVEL)

Adição da fase D à fase C.

EMULSIFICAÇÃO

Introduzir lentamente a fase aquosa (C+D) na pré-emulsão, sob agitação moderada.

EXEMPLO 2**COMPOSIÇÃO****Fase A**

Laurilmeticona copoliol	3,00%
Ciclopentassiloxano	6,00%
Óleo mineral	15,00%
Butil-hidroxitolueno	0,10%

Fase B

Propileno Glicol	Qsp 100%
Polimetacrilato de Glicerila (e) Propileno Glicol	5,00%
Ivermectina	1,00%

Fase C

Água Purificada	20,00%
Sulfato de Magnésio, 7H ₂ O	1,00%

EXEMPLO 3**COMPOSIÇÃO****Fase A**

Laurilmeticona copoliol	3,00%
Ciclopentassiloxano	6,00%
Óleo mineral	10,00%
Butil-hidroxitolueno	0,10%

Fase B

Propileno Glicol	Qsp 100%
Polimetacrilato de Glicerila (e) Propileno Glicol	5,00%
Ivermectina	1,00%

Fase C

Água Purificada	14,00%
Sulfato de Magnésio, 7H ₂ O	1,00%

Fase D

Etanol Rectapur	5,00%
-----------------	-------

EXEMPLO 4**RESULTADOS DE ESTABILIDADE DA COMPOSIÇÃO DE ACORDO COM O EXEMPLO 2****A) ESTABILIDADE FÍSICA**

A estabilidade física das formulações é medida por uma observação macroscópica e microscópica da formulação à temperatura ambiente, a 4°C, a 40°C e a 55°C, após 1, 2, 3, e mesmo 6 e 9 meses.

À temperatura ambiente (TA), a observação macroscópica permite garantir a integridade física dos produtos e a observação microscópica permite verificar se não há recristalização do ativo solubilizado.

A 4°C, a observação microscópica verificou a não-recristalização dos ativos solubilizados.

A 40°C e/ou a 55°C, a observação macroscópica verifica a integridade do produto acabado.

ESPECIFICAÇÕES A T0, A TA DA COMPOSIÇÃO DE ACORDO COM O EXEMPLO 2

Aspecto macroscópico: Leite espesso incolor ou mui ligeiramente amarelo

Aspecto microscópico: tamanho dos glóbulos de ivermectina entre 2,5 μ e 12,5 μ .

Tempo → Condições de estabilidade ↓	T 1M	T 2M	T 3M
TA	De acordo com as especificações	De acordo com as especificações	De acordo com as especificações
+4°C	De acordo com as especificações	Glóbulos de 2,5 μ a 25 μ	Glóbulos 2,5 μ a 25 μ
+55°C	De acordo com as especificações	Glóbulos de 2,5 μ a 25 μ	Glóbulos de 2,5 μ a 25 μ

Medidas da viscosidade (τ = tensão de cisalhamento):

$T_{\text{initial}} (T_0)$: A 4 s⁻¹ , $\tau \approx 34$ Pa
 A 20 s⁻¹ , $\tau = 87$ Pa

 $T_{3\text{meses}}/TA$: A 4 s⁻¹ , $\tau = 33$ Pa
 A 20 s⁻¹ , $\tau = 75$ Pa

 $T_{3\text{meses}} / 40^\circ\text{C}$: A 4 s⁻¹ , $\tau = 36$ Pa
 A 20 s⁻¹ , $\tau = 81$ Pa

Esses resultados mostram uma reprodutibilidade muito boa e uma excelente estabilidade durante 3 meses do perfil reológico da formulação de acordo com a presente invenção.

B) ESTABILIDADE QUÍMICA DO ATIVO NA COMPOSIÇÃO DE ACORDO COM O EXEMPLO 2

A dosagem do ativo é efetuada por calibração interna em HPLC.

	TA	40 °C
T0	97,7%	
T1 mês	97,8%	97,9%
T2 meses	99,2%	98,5%
T3 meses	99,2%	98,4%
T6 meses	99,1%	98,6%

Esses resultados mostram que o ativo na composição e a própria composição apresentam grande estabilidade.

EXEMPLO 5

RESULTADOS DE ESTABILIDADE DA COMPOSIÇÃO DE ACORDO COM O EXEMPLO 3

A) ESTABILIDADE FÍSICA

ESPECIFICAÇÕES A T0, A TA DA COMPOSIÇÃO DE ACORDO COM O EXEMPLO 3

Aspecto macroscópico: creme flexível incolor ou mui ligeiramente amarelo

Aspecto microscópico: tamanho dos glóbulos de ivermectina entre 2,5 μ e 12,5 μ .

Tempo → Condições de estabilidade ↓	T 1M	T 2M	T 3M
TA	De acordo com as especificações	De acordo com as especificações	De acordo com as especificações
+4°C	De acordo com as especificações	Glóbulos de 2,5 µ a 25 µ	Glóbulos 2,5 µ a 25 µ
+ 55°C	De acordo com as especificações	Glóbulos de 2,5 µ a 25 µ	Glóbulos de 2,5 µ a 25 µ

B) ESTABILIDADE QUÍMICA DO ATIVO NA COMPOSIÇÃO DE ACORDO COM O EXEMPLO 3

A dosagem do ativo é efetuada por calibração interna em HPLC.

	TA	40°C
T0	100,7%	/
T1 mês	100,7%	101,1%
T2 meses	101,4%	102,6%
T3 meses	101,0%	107,9%
T6 meses	101,0%	98,6%
T9 meses	98,4%	/
T12 meses	97,4%	/

Esses resultados mostram que o ativo na composição e a própria composição apresentam grande estabilidade.

5

EXEMPLO 6

AValiação da Tolerância da Composição de acordo com o Exemplo 2 por um teste de tolerância local após aplicação repetida no camundongo

O presente estudo tem a finalidade de comparar o poder irritante da composição placebo de acordo com a presente invenção com diferentes composições placebo de ivermectina.

10

O tratamento consiste em uma aplicação tópica diária de uma composição sobre a face interna da orelha direita de camundongo BALB/c durante 6 dias.

Os produtos a serem testados são:

- 5 Grupo 1: Fórmula creme A
- Grupo 2: Fórmula creme B
- Grupo 3: Fórmula Gel-creme C
- Grupo 4: Fórmula Gel D
- Grupo 5: Emulsão E
- 10 Grupo 6: Emulsão inversa de acordo com a invenção F

A avaliação é feita por medidas da espessura da orelha por meio do Oditest e por observação clínica dos animais no 2º e no 12º dia. Os resultados são:

	AUC de edema D2-D19		% inibição AUC vs Differen	P valores	t-test estudo vs não tratado
	Média	Sem			
Não tratado	204,9	1,8			
Grupo 1: Fórmula creme A	238,5	2,8	13,9	0,0000	***
Grupo 2: Fórmula creme B	243,5	4,4	16,3	0,0001	***
Grupo 3: Fórmula Gel-creme C:	227	5,8	8,4	0,206	*
Grupo 4: Fórmula Gel D:	306,1	6,7	46,2	0,0000	***
Grupo 5: Emulsão E	228,6	2,5	9,2	0,0002	***
Grupo 6: Emulsão inversa de acordo com a Invenção	208,8	2,4	-0,3	0,8473	NS

A formulação de acordo com a presente invenção não provoca aumento da orelha. Essa formulação é, portanto, considerada como muito bem tolerada pelo camundongo e de modo significativamente diferente das outras composições testadas.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE PELO MENOS UM COMPOSTO DA FAMÍLIA DAS AVERMECTINAS, caracterizada pelo fato de que a composição é uma emulsão inversa que contém uma fase hidrófila dispersada glicólica ou hidroglicólica, uma fase contínua lipófila e um emulsificante de HLB compreendido entre 2 e 7, em que tal composição não compreende DHEA e/ou seus precursores e/ou derivados químicos e/ou biológicos e/ou derivados da vitamina D.
2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do composto da família das avermectinas ser a ivermectina.
3. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato do composto da família das avermectinas estar solubilizado na fase glicólica ou hidroglicólica dispersada.
4. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato do composto da família das avermectinas estar presente em uma quantidade compreendida entre 0,01 e 5% em peso em relação ao peso total da composição, preferencialmente entre 0,02 e 2%.
5. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 2 a 4, caracterizada pelo fato de compreender 1% de ivermectina.
6. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato do emulsificante ser um emulsificante siliconado.
7. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato do emulsificante ser escolhido entre o laurilmeticona copoliol, o cetil dimeticona copoliol, uma mistura de dimeticona copoliol e ciclometicona ou uma mistura de cetil dimeticona copoliol com poligliceril-4 isoestearato e de hexil laurato.
8. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de compreender igualmente um co-emulsificante

com uma HLB superior a 6.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato do co-emulsificante ser o cetear-20.

10. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato da proporção volumétrica de glicol em relação ao volume total da fase dispersada estar compreendida entre 60 e 100%.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato da fase dispersada compreender pelo menos um glicol escolhido entre o propileno glicol, o hexileno glicol, o dipropileno glicol e o PEG 400.

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de compreender, em porcentagem em peso em relação ao peso total da composição:

- de 0,01 a 5% de ivermectina,
- de 30 a 70% de glicóis,
- de 0,5 a 8% de emulsificante de HLB compreendido entre 2 e 7,
- de 0% a 5% de co-emulsificante de HLB superior a 6,
- de 0 a 50% de água.

13. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de ser a título de medicamento.

14. USO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida em uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento destinado à prevenção e/ou ou tratamento de um distúrbio escolhido entre a rosácea, a acne vulgar, a dermatite seborréica, a dermatite perioral, as erupções acneiformes, a dermatite acantolítica transitória e a acne necrótica miliar.

15. USO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato do distúrbio ser a rosácea.

RESUMO**"COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE PELO MENOS UM COMPOSTO DA FAMÍLIA DAS AVERMECTINAS E USO DE UMA COMPOSIÇÃO"**

A presente invenção refere-se a uma composição que
5 compreende pelo menos um composto da família das avermectinas, de
preferência a ivermectina, caracterizada pelo fato da composição ser uma
emulsão inversa que contém uma fase hidrófila dispersada glicólica ou
hidroglicólica, uma fase contínua lipófila e um emulsificante de HLB
compreendido entre 2 e 7, composição essa que não compreende DHEA e/ou
10 seus precursores e/ou derivados químicos e/ou biológicos e/ou derivados de
vitamina D. Essa emulsão inversa permite evitar a cristalização do ativo e/ou
sua degradação química possuindo ao mesmo tempo boa estabilidade e sendo
bem tolerado.