



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1010907-2 B1



(22) Data do Depósito: 12/05/2010

(45) Data de Concessão: 20/10/2020

(54) Título: EMULSÃO DE ÓLEO-EM-ÁGUA DE MOMETASONA E PROPILENO-GLICOL

(51) Int.Cl.: A61K 31/09; A61K 31/573; A61K 9/00; A61K 47/34; A61K 9/06; (...).

(30) Prioridade Unionista: 12/05/2009 DK PA200900601.

(73) Titular(es): GALENICA AB.

(72) Inventor(es): HENRI HANSSON; ANNA KARIN MORÉN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010002921 de 12/05/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/130428 de 18/11/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 11/11/2011

(57) Resumo: EMULSÃO DE ÓLEO-EM-ÁGUA Novas composições farmacêuticas de mometasona ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo na forma de Emulsão de óleo-em-água, especialmente um creme. A composição tem excelentes estabilidade e efeito terapêutico. As composições contêm mometasona em forma micronizada, propileno-glicol e água e a proporção em peso entre o propileno-glicol e a água contidos na emulsão de óleo-em-água é de 1:1 a cerca de 1:3.

“EMULSÃO DE ÓLEO-EM-ÁGUA DE MOMETASONA E PROPILENO-GLICOL”
CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção obtém uma composição farmacêutica nova de mometasona ou furoato de mometasona na forma de uma emulsão de óleo-em-água, especialmente um creme. A composição tem excelentes estabilidade e efeito terapêutico.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] A solubilidade excepcionalmente baixa de furoato de mometasona tem retardado o desenvolvimento de formulação tópica eficaz, econômica e cosmeticamente elegante. Os cremes de mometasona existentes no comércio hodierno são todos baseados em emulsões de água-em-óleo.

[0003] Uma das tarefas mais desafiadoras para formulações é a incorporação de drogas fracamente solúveis em água em produtos eficazes. Melhoria da solubilidade de drogas lipofílicas é considerada como aperfeiçoamento da biodisponibilidade do produto. Portanto, formulações nas quais a substância ativa está em um estado dissolvido são geralmente preferidas. Normalmente a substância ativa está em uma forma solubilizada quando permeando a pele. Por essa razão geralmente também é considerada uma vantagem quando a substância ativa está em uma forma solubilizada na formulação tópica com o propósito de obter uma resposta terapêutica adequada.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0004] Patente US de Nº 4.808.610 (Schering Corp) e Patente US de Nº 7.312.207 (Taro Pharmaceuticals) referem-se às composições contendo mometasona para uso tópico, sendo que a composição está na forma de uma emulsão de água-em-óleo (a/o).

[0005] WO 91/08733 (Schering Corp) refere-se a uma emulsão de água-em-óleo (a/o) contendo uma substância droga ativa lipofílica (e.g. mometasona). Os exemplos mostram a necessidade do uso de N-metil-2-pirrolidona com o objetivo de intensificar o efeito vasoconstritor. Nos exemplos propileno-glicol é utilizado em uma concentração de 10% p/p.

[0006] WO 2008/126076 (Perrigo Israel Pharmaceuticals Ltd.) refere-se a uma formulação de mometasona de dose baixa. Formulações exemplares são cremes contendo 0,075% de mometasona, um poliol, um agente geleificante, uma fase oleosa, e água. Uma formulação de mometasona de dose baixa é desejada com o propósito de reduzir a toxicidade de uma formulação de mometasona. Acredita-se que uma formulação de WO 2008/126076 tem uma absorção de esteróide sistêmica relativamente baixa. Não são relatados estudos in vivo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0007] A presente invenção obtém uma emulsão de óleo-em-água (o/a) contendo mometasona ou furoato de mometasona como uma substância droga ativa. Além disso, a emulsão contém de 20 a 45% p/p propileno-glicol, i.e. 1,2-propano-diol em que uma parte da substância droga ativa está presente em uma forma não dissolvida.

[0008] Como aparece aqui a partir dos exemplos, uma emulsão o/a da presente invenção fornece uma biodisponibilidade e um efeito terapêutico de mometasona que são comparáveis com os da emulsão a/o comercializada (creme Elocon®). Como resumidamente discutido na introdução, a visão geral tem sido que com o propósito de obter uma resposta terapêutica adequada é de máxima importância se ter a droga ativa dissolvida ou solubilizada na composição. Considerando a natureza lipídica de furoato de mometasona até agora tem sido portanto considerado que se tenha o furoato de mometasona dissolvido na formulação. Contudo, como discutido abaixo, verificou-se que não é necessário ter toda a mometasona dissolvida em uma emulsão o/a com o propósito de se alcançar um efeito terapêutico adequado.

[0009] Verificou-se que usando-se mometasona ou furoato de mometasona e propileno-glicol em uma concentração relativamente alta (de 20% a 45% p/p) permite-se a formulação de uma emulsão o/a, na qual mometasona está pelo menos parcialmente dissolvida na formulação (como aparece nos exemplos aqui, furoato de mometasona está parcialmente dissolvido na formulação). Além disso, é possível obter uma emulsão o/a com um efeito terapêutico similar àquele visto em creme Elocon®, i.e. a emulsão o/a apenas necessita ser aplicada uma vez ao dia. Para este fim e como confirmado pelos resultados aqui relatados, uma proporção em peso

adequada entre propileno-glicol e água na emulsão o/a parece ser importante para a administração uma vez ao dia. Parece como se uma proporção muito alta ou muito baixa não resultará no efeito desejado e/ou na biodisponibilidade desejada. Outro fator que parece ser importante é a presença de mometasona ou furoato de mometasona em forma micronizada. Normalmente, mometasona não está dissolvida (ou apenas parcialmente dissolvida) em uma composição da invenção. Os resultados aqui relatados indicam a importância de se ter mometasona não dissolvida na forma micronizada. Assim, em geral 100% das partículas de mometasona têm um tamanho de partícula de no máximo 20 µm, 99% têm um tamanho de partícula de no máximo 15 µm, e 80% têm um tamanho de partícula de no máximo 5 µm quando medido por meio de um método de espalhamento de laser. Quando se determina o tamanho de partícula por meio de microscopia de luz (que é o método preferido, quando o tamanho de partícula é medido na composição final), nenhuma partícula de mometasona deve ultrapassar 40 µm. As partículas têm em sua maioria (mais do que 80% e visualmente avaliadas no microscópio) um tamanho entre 10 µm e 20 µm. Crescimento de partícula eventual no decorrer do tempo na composição não deve resultar em quaisquer partículas ultrapassando 50 µm, quando medido o tamanho com microscopia de luz. Outros fatores também podem influenciar os resultados tal como a natureza dos outros ingredientes utilizados. Contudo, os dois fatores mais importantes em composições da presente invenção parecem ser a proporção em peso e o tamanho de partícula como discutidos acima. Uma proporção em peso entre propileno-glicol e água é de cerca de 1:1 a cerca de 1:3. Como ilustrado nos exemplos, é possível obter uma emulsão com um teor equilibrado de mometasona (e.g. furoato de mometasona), propileno-glicol e água que seja bioequivalente ao creme a/o Elocon®.

[0010] Uma composição da invenção contém duas fases, uma fase aquosa, que é a fase contínua e uma fase oleosa, que é a fase dispersada que está homogeneamente distribuída na fase contínua (i.e. como geralmente visto em emulsões o/a). Além disso a substância droga ativa, mometasona ou furoato de mometasona, está parcialmente dissolvida e parcialmente presente na forma de partículas finas, especialmente na forma micronizada.

[0011] Mais especificamente, a presente invenção obtém uma emulsão de óleo-em-água contendo mometasona (M) ou furoato de mometasona e propileno-glicol de uma concentração de 20 a cerca de 45% p/p, de 20% p/p a 40% p/p, ou de 20% a 30% p/p. O uso de propileno-glicol em emulsões o/a de mometasona é ilustrado aqui nos Exemplos. É contemplado que outros alcanodióis também podem ser usados em combinação com propileno-glicol, tais como propileno-glicol (1,2-propano-diol), butileno-glicol (1,3-butano-diol), pentileno-glicol (1,5-pentano-diol), e/ou hexileno-glicol (1-metil-2,4-pentano-diol). Quando butileno-glicol, pentileno-glicol ou hexileno-glicol é usado em combinação com propileno-glicol a concentração de tais dióis pode ser de 1% p/p a 20% p/p (especialmente de 5% p/p a 20% p/p).

[0012] Como evidente nos exemplos aqui, a incorporação de propileno-glicol é muito importante com o propósito de se obter o efeito desejado, e não apenas é a incorporação de propileno-glicol na emulsão, mas também a concentração de propileno-glicol, quer expressada como a concentração na emulsão total, quer, mais especificamente, expressada como uma proporção em peso entre propileno-glicol e água. Quando uma emulsão de óleo-em-água da invenção é aplicada na pele, a água na composição é submetida à evaporação. Assim, não apenas a proporção em peso entre propileno-glicol e água na composição pode ser importante, mas também a proporção entre propileno-glicol e mometasona ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ter impacto sobre o resultado terapêutico. Um ou mais destes fatores são contemplados como sendo importantes para se saber se uma emulsão pode ser obtida com propriedades adequadas com respeito ao efeito terapêutico.

[0013] No presente contexto, o termo “mometasona” inclui mometasona ou seus derivados farmaceuticamente aceitáveis. Assim, o termo inclui mometasona bem como derivados de éster adequados tais como ésteres com ácido orgânico normalmente usados em fármacos incluindo o éster de furoato. Além disso, “mometasona ou seus derivados farmaceuticamente aceitáveis” inclui qualquer forma tal como forma anidra, formas hidratadas incluindo o mono-hidrato, solvatos diferentes de hidratos etc., bem como suas formas amorfa, polimórfica e cristalina. No presente

contexto, todo o cálculo relacionado com “mometasona ou seus derivados farmaceuticamente aceitáveis” é baseado em furoato de mometasona. Consequentemente, se outro derivado for utilizado, uma quantidade equivalente de furoato de mometasona precisa ser calculado baseado nos pesos moleculares do derivado e do furoato de mometasona.

[0014] A concentração de mometasona ou furoato de mometasona em uma emulsão da presente invenção pode ser de 0,01% a 2% p/p, normalmente de 0,05% a 0,2% p/p, de 0,075% a 0,2% p/p tal como 0,1% p/p.

[0015] Em uma emulsão de acordo com a invenção, mometasona (furoato de mometasona) não está totalmente dissolvida. Consequentemente, uma parte de mometasona ou de um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo está presente em forma não dissolvida, tipicamente de 25% a 35% p/p da quantidade total de mometasona presente na emulsão. Com o propósito de melhorar a dispersibilidade da mometasona não dissolvida bem como a taxa de absorção, mometasona deve ser utilizada em forma micronizada. Como aparece aqui nos exemplos, mometasona, e.g. furoato de mometasona, deve ser utilizada em forma micronizada, na qual 100% tem um tamanho de partícula de no máximo 20 µm, 99% tem um tamanho de partícula de no máximo 15 µm, e 80% tem um tamanho de partícula de no máximo 5 µm (quando determinado por microscopia de laser). É contemplado que durante o processo de manufatura, como aqui descrito, furoato de mometasona pode se dissolver parcialmente, mas não é totalmente dissolvido. Isto parece ser importante com o objetivo de controlar o tamanho de partícula na composição final. Se mometasona for totalmente dissolvida no processo de manufatura, ocorrerá um risco de que a mometasona que precipita tenha um tamanho de partícula muito grande. Consequentemente, é contemplado que o tamanho de partícula médio (e/ou a distribuição de tamanhos de partícula) de furoato de mometasona utilizado é importante com o propósito de se obterem resultados terapêuticos reproduzíveis.

[0016] Como mencionado acima, outros dióis podem ser usados em combinação com propileno-glicol. Tais dióis incluem butileno-glicol, pentileno-glicol ou hexileno-glicol. Exemplos específicos incluem butano-1,3-diol, pentano-1,5-diol e 1-metil-2, 4-

pentadiol. É contemplado que outros dióis também podem ser adequados para uso no presente contexto desde que sejam adequados e seguros para uso tópico.

[0017] Como mencionado acima, a concentração de propileno-glicol em uma emulsão da invenção é de 20% a 45% p/p. Em geral, a concentração de propileno-glicol é de 20% a 40% p/p tal como de 20% a 30% p/p.

[0018] Como mencionado acima, a proporção em peso entre propileno-glicol e água parece ser importante com o propósito de se obter o efeito terapêutico desejado. Além disso, a proporção em peso entre propileno-glicol e mometasona (M) também pode ser um parâmetro útil para decidir a quantidade de alceno-diol em uma emulsão da invenção. Na seguinte tabela cálculos de faixas adequadas da proporção são apresentados. Como visto na tabela, o limite inferior é normalmente não menor do que 10, tal como dentro de uma faixa de 10 a 100 e o limite superior é normalmente 4.500 ou menor tal como dentro de uma faixa de 600 a 4.500. Normalmente, a proporção é 100 ou maior tal como de 100 a 900 ou de cerca de 200 a cerca de 450, e M é calculada como furoato de mometasona. Especificamente, a proporção em peso entre propileno-glicol e mometasona (M) é de 200 a 300, tal como 200, 225, 250, 275 ou 300, e M é calculada como furoato de mometasona.

Propileno-glicol% p/p I	Mometasona (calculada como furoato)% p/p II	Proporção de I/II
20-45	0,01-2	10-4.500
20-40	0,01-2	10-4.000
20-30	0,01-2	10-3.000
20-45	0,05-1	20-900
20-40	0,05-1	20-800
20-30	0,05-1	20-600
20-45	0,05-0,5	40-900
20-40	0,05-0,5	40-800
20-30	0,05-0,5	40-600
20-45	0,05-0,2	100-900
20-40	0,05-0,2	100-800
20-30	0,05-0,2	100-600

[0019] Geralmente, a proporção em peso entre propileno-glicol e mometasona (M) é 100 ou maior tal como, e.g. 100 ou maior ou 200 ou maior, tal como, e.g., de 100 a

900, de cerca de 200 a cerca de 500, e M é calculada como furoato de mometasona.

[0020] Especificamente, a proporção em peso entre propileno-glicol e mometasona (M) é de 200 a 450, de 200 a 400, e M é calculada como furoato de mometasona.

[0021] Em particular, a proporção em peso entre propileno-glicol e mometasona (M) é de 200 a 300, tal como 200, 225, 250, 275 ou 300, e M é calculada como furoato de mometasona.

[0022] Além disso, a proporção em peso entre propileno-glicol e água (PG:A) é indicativa de se uma emulsão adequada é obtida (com respeito à atividade terapêutica). Assim, a proporção em peso é normalmente de 1:1 a cerca de 1:3 tal como de cerca de 1:1,5 a cerca de 1:2,5 ou de 1:1,75 a 1:2,25. Nos exemplos é verificada uma proporção adequada de cerca de 1:2 ou 1:2,1 quando 25% de propileno-glicol é utilizado e de cerca de 1:2,8 a 1:2,9 quando 20% de propileno-glicol é utilizado.

[0023] Na literatura, combinações de esteróides com outros ingredientes ativos são descritas. Contudo, como é evidente dos exemplos aqui, a invenção é direcionada a uma emulsão de óleo-em-água, na qual mometasona ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo é o único ingrediente terapeuticamente ativo. Outros ingredientes ativos podem ser adicionados desde que a biodisponibilidade e o efeito terapêutico da mometasona não sejam negativamente afetados. Além disso, outros ingredientes ativos não podem ter qualquer efeito negativo sobre a estabilidade da emulsão o/a.

[0024] Como mencionado acima, uma emulsão é estabelecida pela mistura de uma fase aquosa e uma fase oleosa. Em uma emulsão de óleo-em-água, o óleo está presente em gotículas homogeneamente dispersadas na fase aquosa. Com o propósito de estabilizar a emulsão contra a separação de fases, agentes tensoativos ou agentes emulsificadores são adicionados.

[0025] Em uma emulsão da presente invenção, a fase oleosa contém um óleo selecionado de um grupo consistindo de óleos e gorduras vegetais, óleos e gorduras animais, óleos de éster, óleos de silicone ou ceras. Especialmente o óleo/a gordura é

um óleo vegetal/uma gordura vegetal tal como óleo de coco, azeite de oliva, óleo de girassol e óleo de canola. Gorduras podem ser definidas como material estoque a granel produzido por plantas, animais e microorganismos que contêm grupos alifáticos, tais como derivados de ácido graxo. Estes são principalmente, mas não inteiramente, misturas de trigliceróis (triglicerídeos) e são conhecidos como óleos ou gorduras dependendo de se são líquidos ou sólidos na temperatura ambiente. No presente contexto, o termo “óleo” também inclui “gordura” e óleo/gordura também pode ser produzido(a) sinteticamente ou semi-sinteticamente.

[0026] A concentração do óleo/da gordura na emulsão é de cerca de 3 a cerca de 30% p/p, especialmente de cerca de 5 a cerca de 15% p/p.

[0027] Como mencionado acima, estabilização de uma emulsão de óleo-em-água de acordo com a invenção pode ser adequadamente realizada pela adição de um ou mais agentes emulsificadores. Uma emulsão da presente invenção pode portanto conter um ou mais agentes emulsificadores. Como visto dos exemplos aqui o uso de três agentes emulsificadores tendo um equilíbrio HLB (equilíbrio hidrofílico-lipofílico) dentro da faixa de 3-20, um com um HLB alto, i.e. um HLB de, de cerca de 11 - 20 e dois com um HLB baixo, i.e. a HLB de, de cerca de 3-11, dá um resultado desejado com respeito à estabilidade sem prejudicar o efeito terapêutico.

[0028] Agentes emulsificadores adequados para uso em uma composição da invenção podem ser selecionados do grupo consistindo de glicerol-alquil-ésteres, macrogol-alquil-ésteres, polioxietilenoglicol-alquil-ésteres, ácidos graxos, polioxietileno-sorbitana-ésteres, polioxietileno-alquil-éteres, galactolipídeos.

[0029] Agentes emulsificadores específicos para uso em uma composição da invenção são monoestearato de glicerol 40-55, estearato de macrogol, e ácido esteárico.

[0030] A concentração de cada emulsificador quando presente em uma emulsão de acordo com a presente invenção varia de 1-5% p/p.

[0031] Além disso, uma emulsão de óleo-em-água de acordo com a invenção pode conter um agente de aumento de viscosidade. Agentes de aumento de viscosidade adequados para uso em uma emulsão podem ser selecionados do grupo consistindo

de alcoóis graxos (faixa de concentração: 5-15% da emulsão total). Contudo, a concentração normalmente dependente do tipo específico de álcool graxo usado e de uma pessoa experiente na arte saber como ajustar a concentração de tais concentrações específicas para obter a velocidade desejada.

[0032] Como visto aqui nos exemplos, um agente de aumento de viscosidade adequado é cetoestearil-álcool.

[0033] Em geral, a concentração do agente de aumento de viscosidade na forma de um álcool graxo varia de 5% a 15% p/p.

[0034] Uma emulsão da invenção é intencionada para uso tópico, i.e. como um creme para aplicar sobre a pele. Consequentemente, pH pode ser ajustado para um valor benéfico para a pele levando-se em consideração os problemas de estabilidade relacionados à mometasona. Um pH adequado está abaixo de 6 tal como de cerca de 3 a cerca de 6 ou de cerca de 4,0 a cerca de 5,0. pH pode ser ajustado pelo uso de um ou mais agentes ajustadores de pH, que são selecionados do grupo consistindo de ácido clorídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, tampão de citrato, tampão de fosfato, tampões de ftalato, tampões de acetato, tampões de succinato. Com o propósito de se alcançar um pH abaixo de 6 ou cerca de 4,0-5,0, tem sido demonstrado que um tampão é adequado.

[0035] Além disso, uma emulsão da presente invenção pode conter uma ou mais fragrâncias. Adição de um agente conservante normalmente não é exigida porque o próprio propileno-glicol tem efeito antimicrobiano quando é adicionado em uma concentração suficiente.

[0036] Mais especificamente, a invenção refere-se a uma emulsão de óleo-em-água tendo as seguintes composições:

Ingrediente	Emulsão A	Variação A.1	Variação A.2	Variação A.3
Ingrediente ativo	Furoato de mometasona	0,05% p/p	0,1% p/p	0,2% p/p
C ₃ alcano-diol	Propileno-glicol	20% p/p	20% p/p	20% p/p
Nome químico	1,2-propano-diol			
Óleo	Óleo vegetal	5-25% p/p, particularmente	5-25% p/p, particularmente	5-25% p/p, particularmente

		5-15% p/p	5-15% p/p	5-15% p/p
Agentes emulsificadores		1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p
Agente de aumento de viscosidade ^a				
Agente ajustador de pH		0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p
Água		Até 100% p/p	Até 100% p/p	Até 100% p/p

Ingrediente	Emulsão A	Variação A.4	Variação A.5	Variação A.6
Ingrediente ativo	Furoato de mometasona	0,05% p/p	0,1% p/p	0,2% p/p
C ₃ alcano-diol	Propileno-glicol	25% p/p	25% p/p	25% p/p
Nome químico	1,2-propano-diol			
Óleo	Óleo vegetal	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p
Agentes emulsificadores		1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p
Agente de aumento de viscosidade ^a				
Agente ajustador de pH		0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p
Água		Até 100% p/p	Até 100% p/p	Até 100% p/p

Ingrediente	Emulsão A	Variação A.7	Variação A.8	Variação A.9
Ingrediente ativo	Furoato de mometasona	0,05% p/p	0,1% p/p	0,2% p/p
C ₃ alcano-diol	Propileno-glicol	30% p/p	30% p/p	30% p/p
Nome químico	1,2-propano-diol			
Óleo	Óleo vegetal	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p	5-25% p/p, particularmente 5-15% p/p
Agentes emulsificadores		1-15% p/p	1-15% p/p	1-15% p/p
Agente de aumento de				

viscosidade ^a				
Agente ajustador de pH		0,1-1% p/p	0,1-1% p/p	0,1-1% p/p
Água		Até 100% p/p	Até 100% p/p	Até 100% p/p

^a a concentração do agente de aumento de viscosidade, se presente, depende da natureza do agente, cf. o texto acima.

[0037] Outros exemplos são:

[0038] Uma emulsão de óleo-em-água de acordo com a invenção contendo:

0,05-0,2% p/p de mometasona ou furoato de mometasona

20-45% p/p de propileno-glicol,

3-30% p/p de um óleo vegetal/uma gordura vegetal,

1-15% p/p de um ou mais agentes emulsificadores,

[0039] opcionalmente 0,1-1% p/p de um agente ajustador de pH,

[0040] opcionalmente 5-15% p/p de um agente de aumento de viscosidade,

[0041] até 100% p/p de água.

[0042] Uma emulsão de óleo-em-água de acordo com a invenção contendo:

0,06-0,15% p/p de mometasona ou furoato de mometasona

20-40% p/p de propileno-glicol,

5-15% p/p de um óleo vegetal/uma gordura vegetal,

1-10% p/p de um ou mais agentes emulsificadores,

0,1-1% p/p de um agente ajustador de pH para ajustar o pH da emulsão para cerca de 4-6,

[0043] opcionalmente 5-15% p/p de um agente de aumento de viscosidade,

[0044] até 100% p/p de água.

[0045] Uma emulsão de óleo-em-água de acordo com a invenção contendo:

0,1% p/p de mometasona ou furoato de mometasona

de 20 a 30% p/p de propileno-glicol,

de 5 a 10% p/p de um óleo vegetal/uma gordura vegetal,

de 5-10% p/p de um ou mais agentes emulsificadores,

0,1-1% p/p de um agente ajustador de pH para ajustar o pH da emulsão

para cerca de 4-6, 5-10% p/p de um agente de aumento de viscosidade,
[0046] até 100% p/p de água.

[0047] Particularmente, uma emulsão de óleo-em-água de acordo com a invenção não contém N-metil-2-pirrolidona.

[0048] A presente invenção também fornece um método para manufatura de uma emulsão de óleo-em-água da invenção. O procedimento é detalhadamente descrito no Exemplo 1 e uma pessoa experiente na arte entenderá que os ingredientes individuais podem ser substituídos pelos ingredientes mencionados em Tabela 1 abaixo tendo a mesma funcionalidade em uma faixa de concentração mencionada. Mais especificamente, o método compreende:

- i) preparar a fase oleosa por misturação dos ingredientes que compõem a fase oleosa e aquecer para uma temperatura de 60°C a 80°C, particularmente de 65°C a 75°C tal como cerca de 70°C,
- ii) preparar a fase aquosa por a) preparação de uma dispersão de mometasona ou furoato de mometasona na parte da fase aquosa, b) preparação da parte restante da fase aquosa por dissolução dos ingredientes, opcionalmente por aquecimento para 55°C a 75°C, particularmente de 60°C a 70°C tal como cerca de 65°C, e c) adição da dispersão resultante de a) na parte restante da fase aquosa resultante de b) para obter a fase aquosa,
- iii) transferir a fase oleosa i) para a fase aquosa ii) ou opcionalmente ii) para i)
- iv) misturar até ser obtida uma emulsão,
- v) opcionalmente, submeter a emulsão assim obtida às condições de vácuo,
- vi) opcionalmente, homogeneizar a emulsão opcionalmente sob condições de vácuo,
- vii) opcionalmente, adicionar um ou mais agentes fragrantes,
- viii) esfriar a emulsão assim obtida.

[0049] Os ingredientes, incluídos na fase oleosa i) acima, são tipicamente um óleo

como aqui descrito e todos os ingredientes que são solúveis na fase oleosa (exceto mometasona). Tais ingredientes podem ser um ou mais agentes emulsificadores, um ou mais agentes de viscosidade, um ou mais conservantes, se presentes, opcionalmente um ou mais agentes fragrantes ou semelhantes. Os ingredientes incluídos na fase aquosa são - exceto a mometasona - água e ingredientes que são solúveis em água tais como e.g. propileno-glicol e, opcionalmente um ou mais C₃-C₆ alcanodióis, um ou mais agentes reguladores de pH, se presentes, um ou mais agentes de viscosidade solúveis em água, se presentes, um ou mais agentes fragrantes, se presentes, um ou mais conservantes, se presentes, e semelhantes.

[0050] A invenção é adiante ilustrada nas seguintes Figuras e nos seguintes Exemplos sem limitação da invenção aos mesmos.

Figuras

[0051] A Figura 1 mostra o clareamento da pele como uma função do tempo para o creme de óleo-em-água com uma composição apresentada no Exemplo 1, contendo 25% de propileno-glicol, e o creme de água-em-óleo comercial creme Elocon® 0,1%. A pele é exposta aos cremes 5 horas antes da avaliação (resultados de Exemplo 2).

[0052] A Figura 2 mostra o clareamento da pele como uma função do tempo para cremes de óleo-em-água, contendo 20% (PG:A de 1:2,8) e 30% (PG:A de 1:1,5) de propileno-glicol, e o creme de água-em-óleo comercial creme Elocon® 0,1%. A pele é exposta aos cremes 6 horas antes da avaliação (resultados de Exemplo 2).

[0053] A Figura 3 mostra o clareamento da pele como uma função do tempo para cremes de óleo-em-água contendo 20% de óleo/gordura principalmente óleo de coco (inclui todos os ingredientes com HLB $\leq$ 11) e 20% de propileno-glicol (90016-0712-14); 40% de óleo/gordura principalmente óleo parafínico e parafina macia branca (inclui todos os ingredientes com HLB $\leq$ 11) e nenhum propileno-glicol (90016-0711-47). A pele é exposta aos cremes 6 horas antes da avaliação (resultados de Exemplo 2).

[0054] A Figura 4. AUC (Area Under the Curve, área sob a curva) média de valores sítio-corrigidos de controle não-tratado, linha-base-corrigidos e intervalos de confiança de 95% (Por População de Protocolos) - resultados de Exemplo 2.

[0055] A Figura 5 mostra o clareamento da pele como uma função do tempo para cremes de óleo-em-água contendo i) 25% de propileno-glicol e 20% de óleo de coco (proporção em peso de PG:A de 1:1,58) e ii) a composição aqui descrita em tabela 1 (PG:A de 1:2,06), e o creme de água-em-óleo comercial creme Elocon® 0,1%. A pele é exposta aos cremes 6 horas antes da avaliação - resultados de Exemplo 3.

[0056] A Figura 6 mostra o clareamento da pele como uma função do tempo para um creme de acordo com a invenção compara com o creme Elocon® 0,1% e os cremes preparados de acordo com exemplos 3 e 5, respectivamente, de WO 2008/126076 (resumidamente: cremes Perrigo). PG:A de cremes Perrigo é 1:3,6.

[0057] A invenção é adiante ilustrada nos seguintes exemplos não limitantes.

Exemplos

Exemplo 1

Composição completa

[0058] A composição completa do creme de óleo-em-água de 0,1% de furoato de mometasona é apresentado em tabela 1.

Tabela 1. Composição completa de creme de óleo-em-água de 0,1% de furoato de mometasona.

Nome de ingrediente	Quantidade (mg/g)	Função	Faixa de concentração (mg/g)	Substituição
Substância ativa				
Furoato de mometasona, micronizado 100% ≤ 20 µm 99% ≤ 15 µm 80% ≤ 5 µm	1,0	Substância droga	0,10-2,0	-
Excipientes				
Óleo de coco	80	Emoliente	30 - 300	Óleo/gordura vegetal, óleo/gordura animal, óleo mineral, óleo de éster ou cera, óleo de silicone

Ácido esteárico	20	Agente emulsificador	10-50	glicerol-alquil-ésteres,
Estearato de macrogol	30	Agente emulsificador Agente de solubilização de substância droga	10-50	macrogol-alquil-ésteres, polioxietilenoglico l-alquil-ésteres, ácidos graxos, polioxietileno-
Monoestearato de glicerol 40-55	30	Agente emulsificador	10-50	sorbitana-ésteres, polioxietileno-alquil-éteres, galactolipídeos
Cetoestearil-álcool	70	Agente de aumento de viscosidade	50-150	Alcoóis graxos
Propileno-glicol	250	Solvente Agente de solubilização de substância droga	200 - 450	
Citrato de sódio	2,7	agente regulador de pH	1 -10	ácido clorídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, tampão de citrato, tampão de fosfato, tampões de ftalato, tampões de acetato, tampões de succinato
Ácido cítrico, mono-hidratado	2,5	agente regulador de pH		
Água, purificada	Até 1 g	Solvente	-	-

Descrição do processo de manufatura

[0059] Furoato de mometasona é dispersado em uma porção pequena de uma mistura de propileno-glicol e água. As partes restantes de propileno-glicol e água são misturadas e aquecidas para cerca de 65°C juntamente com citrato de sódio e ácido cítrico. Depois, a dispersão de furoato de mometasona é adicionada na fase aquosa.

[0060] Os ingredientes da fase oleosa (óleo de coco, ácido esteárico, cetoestearil-álcool, estearato de macrogol) são misturados e aquecidos para cerca de 70°C.

[0061] A fase oleosa é adicionada na fase aquosa. A emulsão é misturada e

homogeneizada e depois o creme é esfriado durante agitação.

Descrição detalhada do processo de manufatura

1. Dispersão de furoato de mometasona.

[0062] Misturar uma quantidade adequada, pequena, de 2 partes de água purificada e 1 parte de propileno-glicol em um vaso. Adicionar furoato de mometasona no vaso. Agitar a mistura por 5 minutos, até que a substância ativa esteja dispersada.

2. Misturação e aquecimento da fase aquosa até uma solução límpida.

[0063] Adicionar citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, propileno-glicol e água purificada em um vaso. Aquecer para $65^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante misturação em velocidade baixa. Controlar que seja obtida uma solução límpida.

3. Adição da dispersão de furoato de mometasona na fase aquosa.

[0064] Adicionar a substância ativa dispersada na fase aquosa.

4. Adição de matérias-primas da fase oleosa.

[0065] Adicionar todas as matérias-primas da fase oleosa em um vaso.

5. Fusão e aquecimento da fase oleosa.

[0066] Aquecer e fundir a fase oleosa para $70^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

6. Misturação para solução homogênea.

[0067] Controlar que a fase oleosa seja uma solução homogênea.

7. Transferência da fase oleosa para a fase aquosa.

[0068] Transferir toda a fase oleosa para a fase aquosa.

8. Misturação.

[0069] Misturar as duas fases até que tenha surgido uma emulsão branca. Usar velocidade de misturação média.

9. Aplicação de vácuo.

[0070] Cuidadosamente aplicar vácuo.

10. Homogeneização.

[0071] Homogeneizar a emulsão por cerca de 5-10 minutos, enquanto se agita.

11. Esfriamento.

[0072] Esfriar a emulsão enquanto se agita, até que a temperatura da emulsão alcance 25°C .

12. Misturação final.

[0073] Quando o creme (emulsão) tiver alcançado uma temperatura de 25°C, misturar por mais 15 minutos em velocidade baixa.

Dados de estabilidade

[0074] Após armazenagem a 25°C/60% de Umidade Relativa (UR) e 40°C/75%UR por até 9 meses, o creme de óleo-em-água de 0,1% de furoato de mometasona é estável tanto química quanto fisicamente, veja tabelas 2 e 3.

[0075] Amostras com a composição de acordo com a tabela 1 mas com 20% (p/p) de propileno-glicol têm estado armazenadas a 25°C/60%UR e 40°C/75%UR. Dados de estabilidade está disponíveis por até 12 meses, veja tabelas 4 e 5. Dados mostram que a composição é estável em ambas as temperaturas no decorrer do período investigado.

Tabela 2

Dados de estabilidade após armazenagem da composição de acordo com tabela 1, creme de furoato de mometasona 0,1%, batelada de N° 90016-0806-07, a 25°C/60%UR em tubos de PE co-extrusado laminado com alumínio de 100 g.

Meses de armazenagem	Aparência	pH	Ensaio, furoato de mometasona % (m/m)	Substâncias relacionadas			
				Desconhecida RRT=0,77 área-%	Desconhecida RRT=1,03 área-%	Desconhecida RRT=1,07 área-%	Soma de área-% de substâncias relacionadas
0	Está de acordo	4,7	0,098	<0,10	<0,10	0,10	0,10
3	Está de acordo	4,5	0,098	<0,10	<0,10	0,11	0,11
6	Está de acordo	4,6	0,099	<0,10	<0,10	0,11	0,11
9	Está de acordo	4,6	0,099	<0,10	<0,10	0,11	0,11

Tabela 3

Dados de estabilidade após armazenagem da composição de acordo com tabela 1, creme de furoato de mometasona 0,1%, batelada de N° 90016-0806-07, a 40°C/75%UR em tubos de PE co-extrusado laminado com alumínio de 100 g.

Meses de armazenagem	Aparência	pH	Ensaio, furoato de mometasona % (m/m)	Substâncias relacionadas			
				Desconhecida RRT=0,77 área-%	Desconhecida RRT=1,03 área-%	Desconhecida RRT=1,07 área-%	Soma de área-% de substâncias relacionadas
0	Está de acordo	4,7	0,098	<0,10	<0,10	0,10	0,10
3	Está de acordo	4,5	0,097	<0,10	0,12	0,10	0,22
6	Está de acordo	4,5	0,098	<0,10	0,18	0,10	0,28

Tabela 4

Dados de estabilidade após armazenagem da composição de acordo com tabela 1 mas com 20% (p/p) de propileno-glicol, creme de furoato de mometasona 0,1%, batelada de N° 90016-0712-14, a 25°C/60%UR em tubos de alumínio de 30 g.

Meses de armazenagem	Aparência	pH	Ensaio, furoato de mometasona % (m/m)	Substâncias relacionadas			
				Desconhecida RRT=0,77 área-%	Desconhecida RRT=1,03 área-%	Desconhecida RRT=1,07 área-%	Soma de área-% de substâncias relacionadas
0	Está de acordo	4,6	0,100	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4	Está de acordo	4,6	0,103	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
6	Está de acordo	4,8	0,100	<0,10	<0,10	0,10	0,10
12	Está de acordo	4,6	0,102	<0,10	<0,10	0,11	0,11

n.a.= não analisado

Tabela 5

Dados de estabilidade da composição de acordo com tabela 1 mas com 20% (p/p) de propileno-glicol, creme de furoato de mometasona 0,1%, batelada de N° 90016-0712-14, após armazenagem a 40°C/75%UR em tubo de alumínio de 30 g.

Meses de armazenagem	Aparência	pH	Ensaio, furoato de mometasona % (m/m)	Substâncias relacionadas			
				Desconhecida RRT=0,77 área-%	Desconhecida RRT=1,03 área-%	Desconhecida RRT=1,07 área-%	Soma de área-% de substâncias relacionadas
0	Está de acordo	4,6	0,100	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
1	Está de acordo	4,7	0,101	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
3	Está de acordo	4,7	0,105	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
6	Está de acordo	4,8	0,100	<0,10	0,16	0,10	0,26

Exemplo 2

Comportamento *in vivo* da emulsão de óleo-em-água de Exemplo 1

Estudo de seleção por ensaio vasoconstritor (VCA, VasoConstrictor Assay)

[0076] Clareamento de pele tem sido avaliado para qualificar a biodisponibilidade tópica do creme de óleo-em-água de 0,1% de furoato de mometasona apresentado no Exemplo 1, veja Figura 1. O efeito clareador tem sido comparado com o creme Elocon® 0,1%. Creme Elocon® 0,1% é uma emulsão de água-em-óleo, contendo 0,1% de furoato de mometasona. Em figura 1, pode ser visto que o clareamento da pele e deste modo a biodisponibilidade do creme de óleo-em-água de 0,1% de furoato de mometasona é comparável àquela do creme Elocon® 0,1%.

[0077] Em figura 2, clareamento da pele após aplicação de cremes de óleo-em-água de 0,1% de furoato de mometasona contendo 20% e 30% de propileno-glicol foi comparada com a do creme Elocon® 0,1%. Também para estes cremes o clareamento da pele foi comparável com aquela do creme Elocon® 0,1%. Os cremes utilizados têm uma proporção de PG:A de 1:1,5 a 1:2,8.

[0078] O efeito sobre o clareamento da pele após aplicação de um creme de óleo-em-água com um teor alto de gordura (40%) e sem propileno-glicol foi comparado com o efeito de um creme com 20% de propileno-glicol e 20% de gordura, veja figura 3. Pode ser visto que a presença de propileno-glicol nas formulações é mais importante do que um teor alto de gordura.

[0079] Os estudos de triagem in-vivo, aproximadamente 40 mg de cada creme foram aplicados em um campo de teste de 2,25 cm² localizado sobre a parte volar do antebraço. A aplicação não-oclusiva foi removida após 5 horas (figura 1) ou 6 horas (figuras 2 e 3) de exposição aos cremes. Antes de os cremes serem aplicados, a cor da pele foi determinada por comparação com a cor do campo de teste com gradações de cor em atlas de cores (Natural Color System SS019102, 2nd ed.). Branco é atribuído com um índice de 4 (cor 0502-Y) e cor de pele não tratada sobre este objeto deu um índice de 0 (cor S10-C20-Y50R).

Estudo de VCA

[0080] Foi realizado um estudo de ensaio vasoconstritor (VCA) em 30 sujeitos saudáveis, estudo duplo-cego de centro único controlado com veículo para as preparações de estudo (creme de furoato de mometasona 0,1%, Galenica (a invenção) e cópia genérica de Elocon, classe III), observador cego para os cremes comparativos (creme Kenacort-T 0,1% , creme Elocon® 0,1% e creme Dermovat 0,05%, classes II, III e IV respectivamente). Aproximadamente 50 µL de creme foram aplicados em um total de nove campos de teste de 2 cm² cada, localizados sobre a superfície volar dos antebraços, não-oclusivo por 6 horas. A cor da pele foi medida antes do tratamento (linha base) e após 1, 2, 4, 6, 18 e 24 horas depois do término do período de tratamento com um Minolta Chroma-Meter CR-300. O clareamento de pele média total foi avaliado como a AUC corrigida para linha base para os cremes testados de acordo com figura 4.

[0081] O resultado mostra que é possível obter a bioequivalência tópica com o creme o/a descrito quando comparado com o creme Elocon® a/o.

Propriedades antimicrobianas

[0082] O creme de óleo-em-água de 0,1% de furoato de mometasona tem sido testado como desafio de acordo com Ph. Eur. "Efficacy of Antimicrobial Preservation". O creme o/a mostrou que a formulação satisfaz os critérios em Ph. Eur. 5.1.3. Consequentemente, o produto é auto-conservado e tem propriedades antimicrobianas.

Exemplo 3

Comportamento *in vivo* das emulsões de óleo-em-água da invenção

[0083] Duas composições da presente invenção e Elocon® 0,1% foram testadas como descrito no Exemplo 2 acima. As composições da invenção tiveram proporções em peso diferentes de PG:A, a saber de 1:1,6 a 1:2,1. A composição com a proporção em peso 1:1,6 esteve de acordo com a composição aqui descrita em tabela 1, mas continha 20% p/p de óleo de coco; o teor de água foi reduzido em conformidade. A composição com a proporção em peso de 1:2,1 continha 25% de propileno-glicol e tinha a composição como descrita aqui em Tabela 1.

[0084] Os resultados mostram que ambas as composições têm efeitos terapêuticos similares àquele do creme Elocon®.

Exemplo 4

Comparação do comportamento *in vivo* de uma emulsão de óleo-em-água de acordo com a presente invenção com formulações de acordo com WO 2008/126076 (Perrigo Israel Pharmaceuticals Ltd)

[0085] Como mencionado aqui na introdução uma composição de óleo-em-água de mometasona tem sido descrita em WO 2008/126076. Contudo, não têm sido relatados estudos *in vivo*. Com o propósito de comparar o comportamento *in vivo* das composições de acordo com a presente invenção com o daquelas de WO 2008/126076 (chamadas de cremes Perrigo), foi feito um estudo de comparação.

[0086] As composições descritas no Exemplo 3 (Fórmula B) e Exemplo 5 (Fórmula C) foram preparadas como segue:

[0087] Composição de creme Perrigo com 0,1% de furoato de mometasona (creme comparativo de acordo com WO 2008/126076)

Fórmula B (Comparativa) em patente WO2008/126076	
Ingredientes	Concentração (% p)
Furoato de mometasona	0,1
Ácido fosfórico	0,525
Água purificada	53,7
Goma xantana	0,2
Carbômero 940	0,3
Fosfato de sódio dibásico anidro (correspondendo a 1,0% de hepta-hidratado)	0,53
Cera emulsificadora (Polawax)	8,0

Benzil-álcool	1,0
Propileno-glicol	15,0
Cetoestearil-álcool	7,0
Ácido oleico	1,2
Triglicerídeo caprílico/cáprico	12,0

Fórmula C (Invenção) em patente WO2008/126076	
Ingredientes	Concentração (% p/p)
Furoato de mometasona	0,075
Goma xantana	0,2
Carbômero 940	0,3
Fosfato de sódio dibásico anidro (correspondendo a 1,0% de hepta-hidratado)	0,53
Cera emulsificadora (Polawax)	8,0
Benzil-álcool	1,0
Propileno-glicol	15,0
Cetoestearil-álcool	7,0
Ácido oleico	1,2
Triglicerídeo caprílico/cáprico	12,0
Ácido fosfórico	0,525
Água purificada	53,7

Preparação de cremes:

[0088] A fase aquosa é preparada primeiro: goma xantana e carbômero 940 são dispersados em água purificada. A seguir fosfato de sódio dibásico é misturado na dispersão. Cera emulsificadora e benzil-álcool são adicionados na dispersão e a dispersão é aquecida.

[0089] Para preparar a solução com agente ativo, furoato de mometasona é dissolvido em propileno-glicol quente.

[0090] A seguir a fase oleosa é preparada; ácido oleico, cetoestearil-álcool, e triglicerídeo caprílico/cáprico são combinados e misturados.

[0091] A solução de agente ativo e a fase oleosa são adicionadas na fase aquosa.

[0092] A emulsão resultante é esfriada. O pH é ajustado com ácido fosfórico.

[0093] As composições Perrigo e a composição de acordo com a presente invenção e o creme Elocon® 0,1% foram submetidos ao estudo de clareamento da pele descrito no Exemplo 2 acima e os resultados estão relatados em Figura 6. Os

resultados claramente demonstram que os cremes Perrigo não acarretam efeito terapêutico similar àquele do creme Elocon®, enquanto que a composição da invenção tem efeito terapêutico similar àquela do creme Elocon®.

REIVINDICAÇÕES

1. Emulsão de óleo-em-água (o/a), caracterizada pelo fato de compreender mometasona ou furoato de mometasona e propileno-glicol, e a concentração de propileno-glicol é de 20 a 45% p/p, em que uma parte de mometasona ou furoato de mometasona está presente na forma não dissolvida.

2. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a proporção em peso entre o propileno-glicol e a água contidos na emulsão de óleo-em-água é de 1:1 a 1:3.

3. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que mometasona ou furoato de mometasona é o único ingrediente terapeuticamente ativo.

4. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que mometasona está presente na emulsão em forma micronizada.

5. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que óleo é um óleo vegetal.

6. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o óleo vegetal é óleo de coco, azeite de oliva, óleo de girassol e/ou óleo de canola.

7. Emulsão de óleo-em-água de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que a concentração do óleo na emulsão o/a é de 3 a 30% p/p.

8. Emulsão de óleo-em-água de acordo a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente um ou mais agentes emulsificadores.

9. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que os um ou mais agentes emulsificadores são selecionados do grupo consistindo de glicerol-alquil-ésteres, macrogol-alquil-ésteres, polioxietilenoglicol-alquil-ésteres, ácidos graxos, polioxietileno-sorbitana-ésteres, polioxietileno-alquil-éteres, galactolipídeos.

10. Emulsão de óleo-em-água de acordo com as reivindicações 8 ou 9,

caracterizada pelo fato de que os um ou mais agentes emulsificadores são monoestearato de glicerol 40-55, estearato de macrogol, ou ácido esteárico.

11. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente um agente de aumento de viscosidade.

12. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que os um ou mais agentes de aumento de viscosidade são cetoestearil-álcool.

13. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de conter:

0,05-0,2% p/p de mometasona ou de furoato de mometasona, 20-45% p/p de propileno-glicol, 3-30% p/p de a óleo vegetal, 1 -15% p/p de um ou mais agentes emulsificadores, opcionalmente 0,1-1% p/p de um agente ajustador de pH, opcionalmente 5-15% p/p de agente de aumento de viscosidade, até 100% p/p de água.

14. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de conter:

0,06-0,15% p/p de mometasona ou de furoato de mometasona, 20-40% p/p de propileno-glicol, 5-15% p/p de um óleo vegetal, 1-10% p/p de um ou mais agentes emulsificadores, 0,1-1% p/p de um agente ajustador de pH para ajustar o pH da emulsão para cerca de 4-6, opcionalmente 5-15% p/p de agente de aumento de viscosidade, até 100% p/p de água.

15. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender:

0,1% p/p de mometasona ou de furoato de mometasona, de 20 a 30% p/p de propileno-glicol, de 5 a 10% p/p de um óleo vegetal, de 5-10% p/p de um ou mais agentes emulsificadores, 0,1-1% p/p de um agente ajustador de pH para ajustar o pH da emulsão para cerca de 4-6, 5-10% p/p de agente de aumento de viscosidade, até 100% p/p de água.

16. Emulsão de óleo-em-água de acordo com a reivindicação 1,

caracterizada pelo fato de haver a condição de que a emulsão não contenha um ou mais conservantes exceto qualquer efeito conservante relacionado com o propileno-glicol.

17. Emulsão de óleo-em-água, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender:

Nome de ingrediente	Quantidade (mg/g)
Substância ativa	
Furoato de mometasona, micronizado 100% $\leq$ 20 μ m 99% $\leq$ 15 μ m 80% $\leq$ 5 μ m	1,0
Excipientes	
Óleo de coco	80
Ácido esteárico	20
Estearato de macrogol	30
Monoestearato de glicerol 40-55	30
Cetoestearil-álcool	70
Propileno-glicol	250
Citrato de sódio	2,7
Ácido cítrico, mono-hidrato	2,5
Água, purificada	Até 1g

em que uma parte do furoato de mometasona está presente na forma não dissolvida.

Clareamento de cremes de furoato de mometasona 1% após 5 horas de exposição

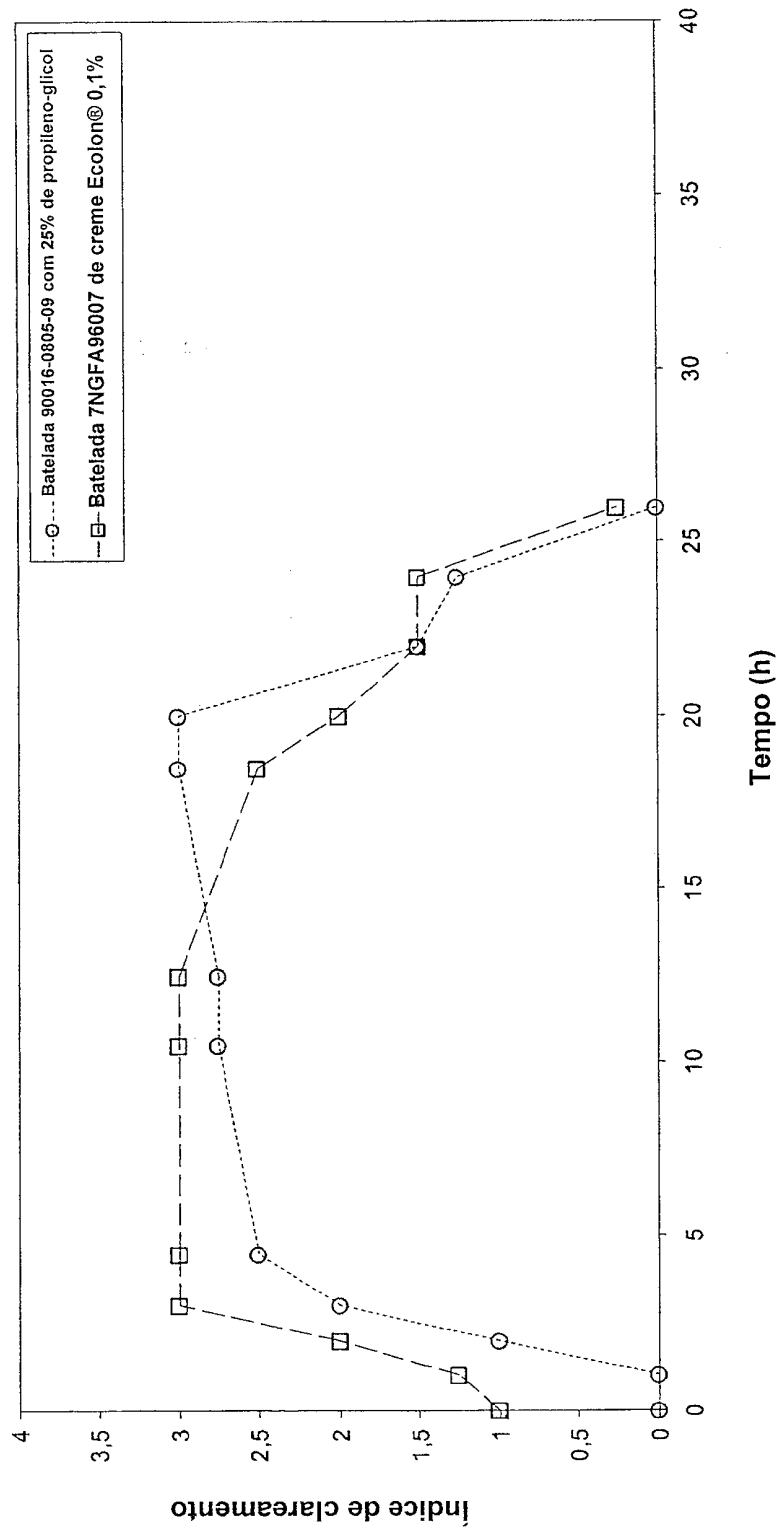


Fig. 1

Clareamento de cremes de furoato de mometasona 1% após 6 horas de exposição

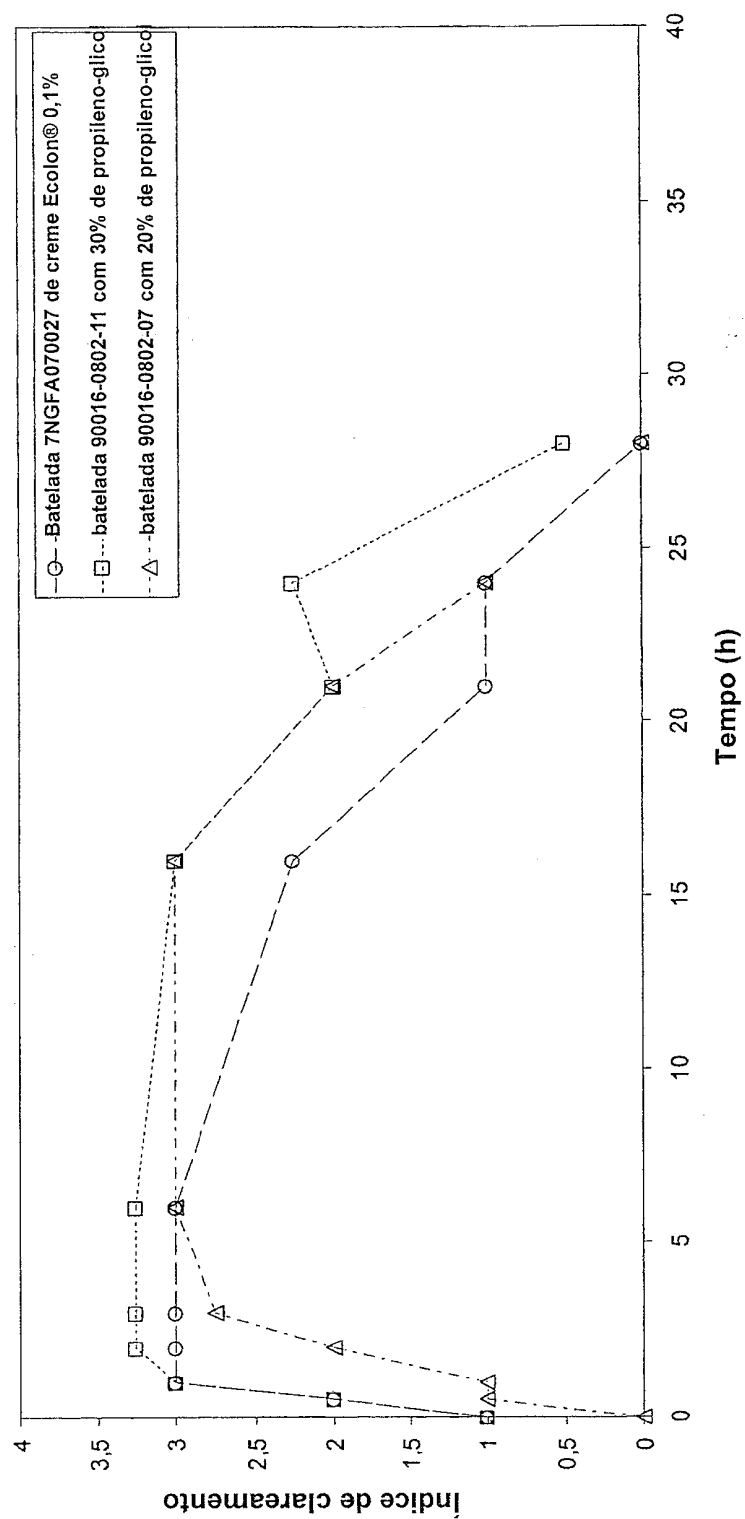


Fig. 2

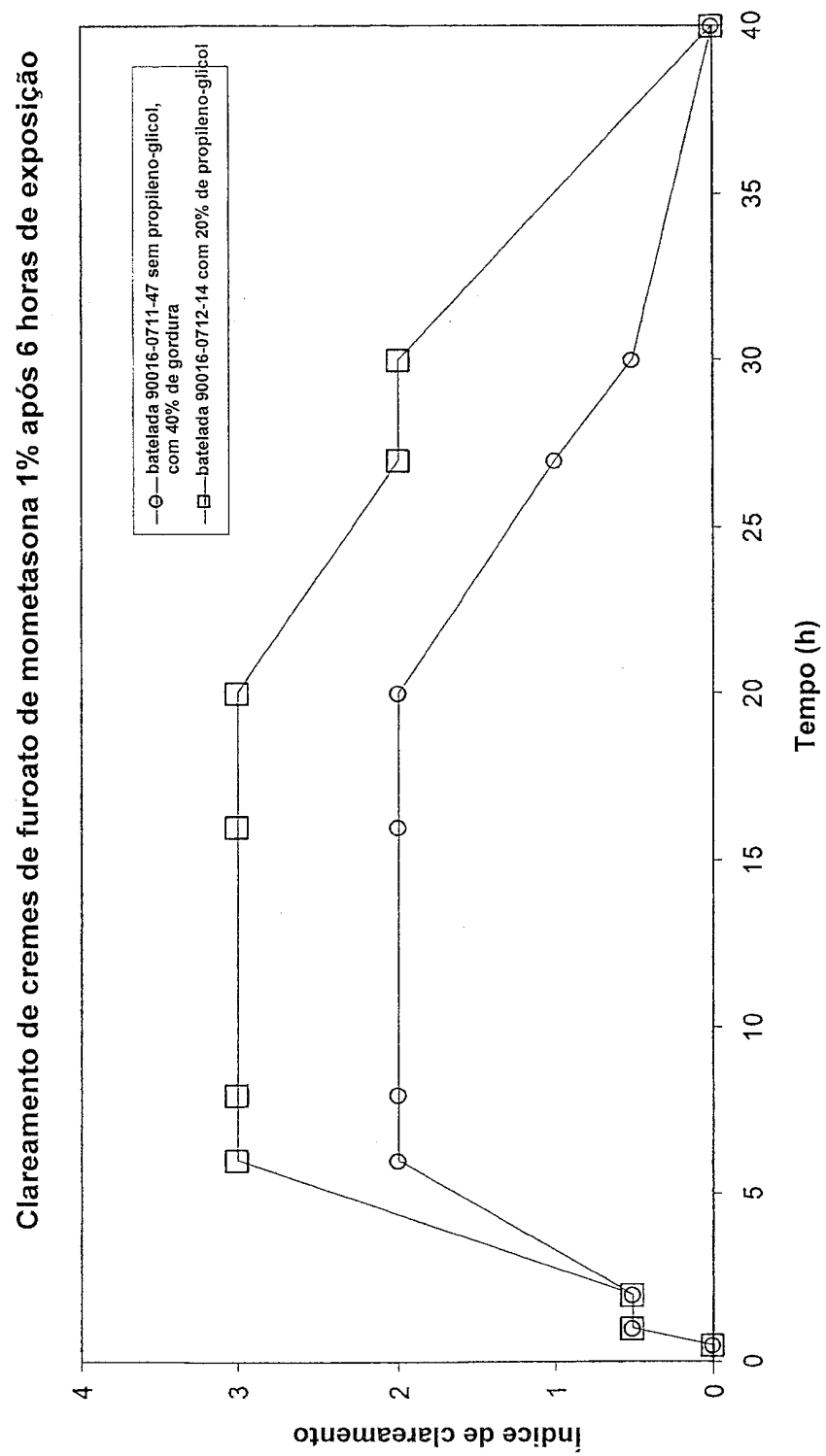


Fig. 3

AUC (Area Under Curve, área sob a curva) média de valores corrigidos por sítio de controle não-tratado, corrigidos por linha-base e intervalos de confiança de 95% (Por População de Protocolos)

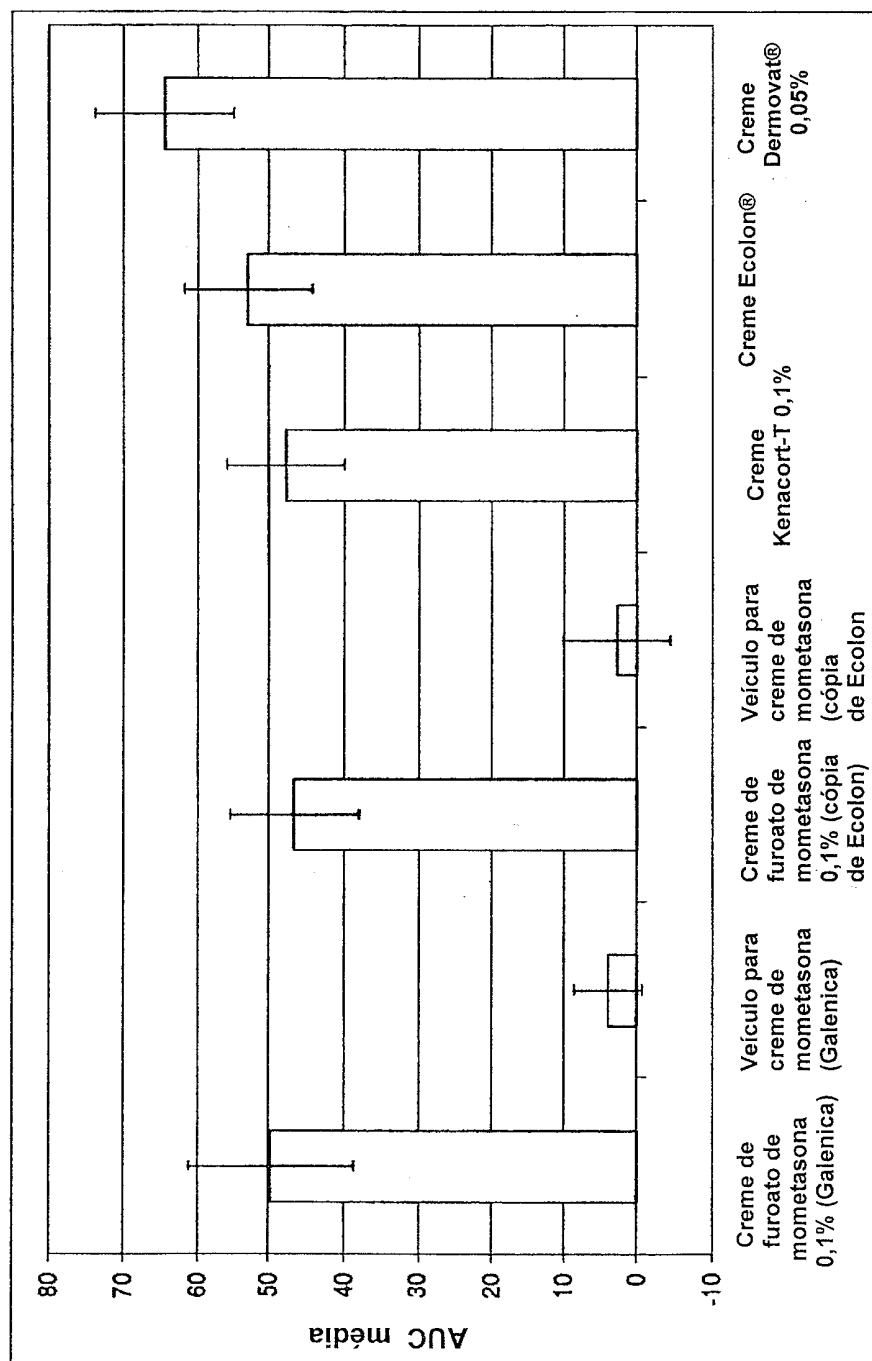


Fig. 4

Clareamento de cremes de furoato de mometasona 1% após 6 horas de exposição

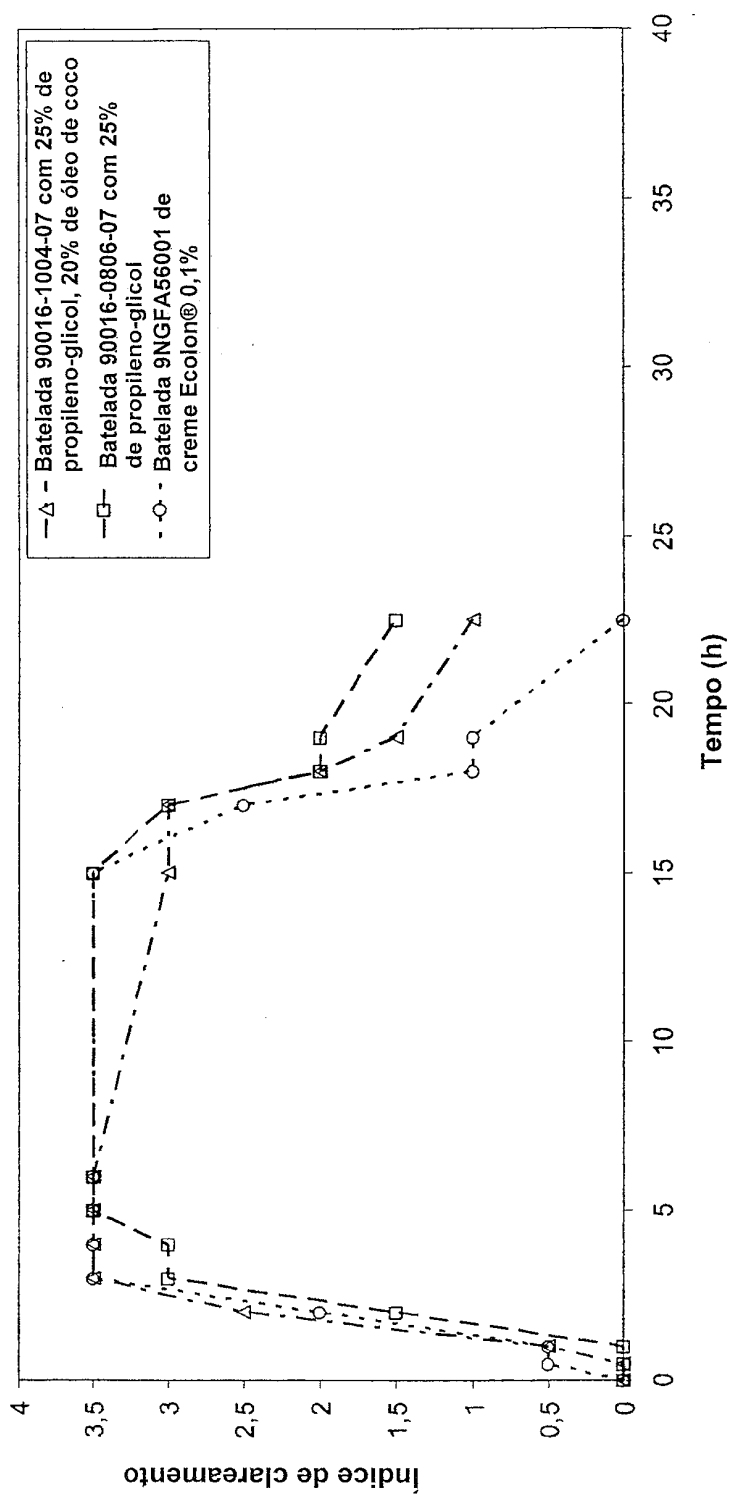


Fig. 5

Clareamento de cremes de furoato de mometasona após 6 horas de exposição

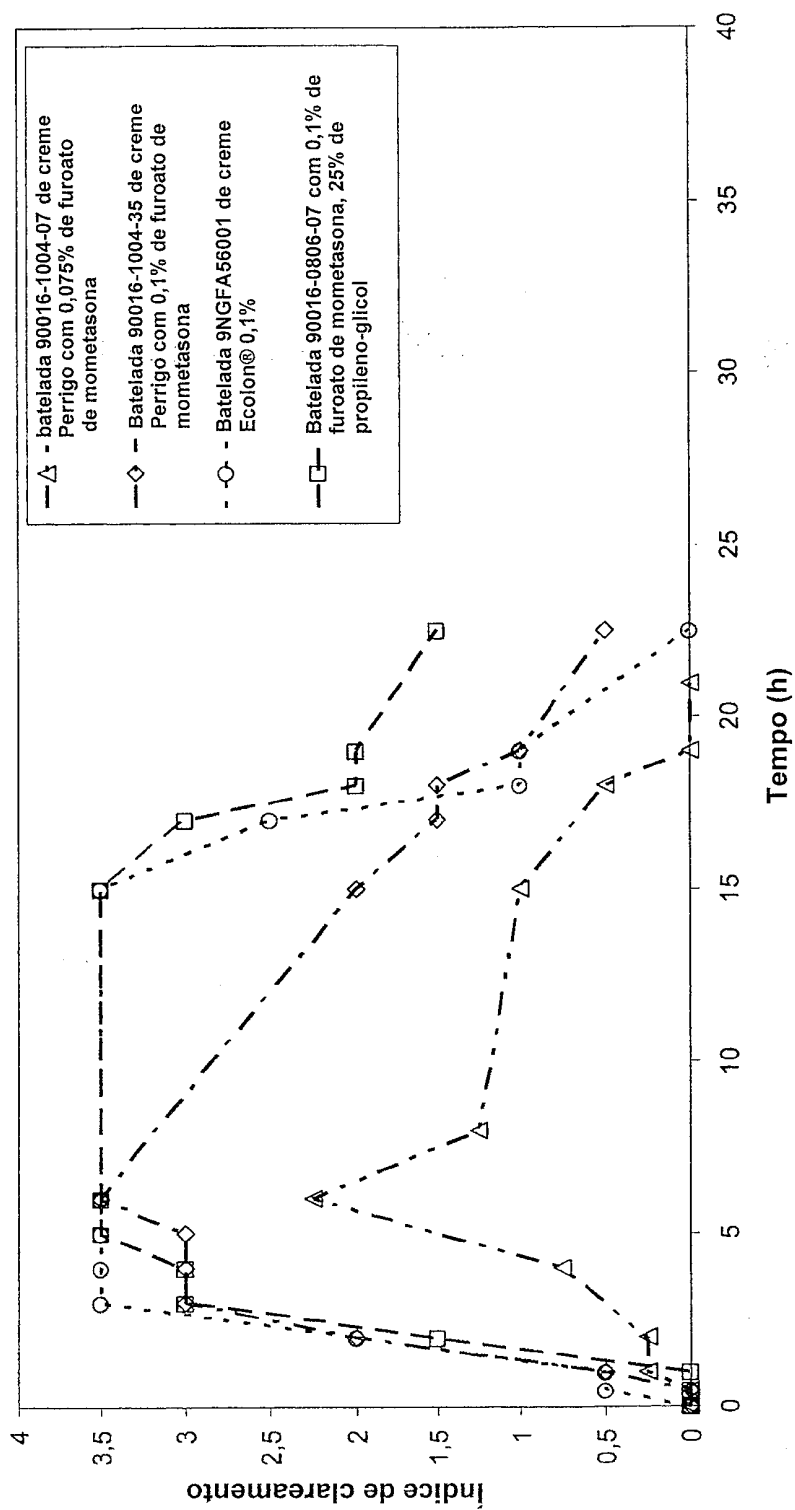


Fig. 6