



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1364642 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 9/107** (2006.01) **A61K 9/127** (2006.01)  
**A61K 31/05** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.05.21**

(30) Prioridade(s): **2002.05.23 US 382997**  
**2003.02.21 US 0371295**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.11.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.08.09**  
**011/2006**

(73) Titular(es):

**USV LIMITED**  
**BSD MARG., STATION ROAD, GOVANDI**  
**MUMBAI 400088, MAHARASHTRA** IN

(72) Inventor(es):

**SURESH KUMAR GIDWANI** IN  
**PURUSHOTTAM SHARSHIKANT SINGNURKAR** IN

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO PARA LIBERTAÇÃO DE DITRANOL**

(57) Resumo:

**RESUMO**

**"COMPOSIÇÃO PARA LIBERTAÇÃO DE DITRANOL"**

Sistema vesicular misturado que contém uma nano-emulsão com nanovesículas de bicamada de imitação de niossoma e lipossoma para a libertação tópica de ditranol sozinho ou em conjunto com ácido salicílico para tratar psoríase, eczemas, dermatofitoses, peladas e outras doenças dermatológicas e métodos para produzir o referido sistema.

## DESCRIÇÃO

### "COMPOSIÇÃO PARA LIBERTAÇÃO DE DITRANOL"

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O ditranol (1,8,9-tri-hidroxi-antraceno) é utilizado no tratamento tópico de psoríase, eczemas, dermatofitoses, peladas e outras doenças dermatológicas. Sofre no entanto de algumas desvantagens sérias.

- É altamente irritante para a pele não afectada pela psoríase e por isso deve ser aplicado com cuidado considerável e muitas vezes limita o período de exposição de tais preparações à pele. Actualmente na prática clínica as preparações que contêm ditranol devem ser aplicadas na pele durante períodos curtos e devem ser removidas depois de 30 minutos de aplicação, caso contrário torna-se muito difícil tolerar a irritação da pele.
- É facilmente oxidado a produtos castanhos ou pretos e tem um poderoso efeito de manchar na roupa e pele normal. Comercialmente em países europeus é conhecido que o ditranol é misturado com base de pomada e composto pelo farmacêutico na farmácia e dado ao paciente para utilização imediata. Também a Farma-

copeia Britânica de 2001, volume II, página 2035 declara que o Creme de Ditranol deve ser conservado a uma temperatura que não exceda os 25°C.

- É muito difícil libertar o ditranol em forma solúvel na concentração que alcança acima de 0,15 % e é a forma solúvel do ditranol que é mais eficaz do que o ditranol disperso ou suspenso.

Existe uma necessidade de ter composições de ditranol que serão livres dos efeitos indesejáveis acima mencionados, e que podem ser aplicadas à pele durante um período prolongado de tempo para conseguir o efeito terapêutico melhor no tratamento da psoríase. Também tais preparações devem ser estáveis no armazenamento prolongado.

Tem havido um número de referências na literatura para composições que contêm ditranol. Tais como

- Pomadas (base de petróleo).
- Cremes, tanto com emulsão o/a como a/o
- Formulações de Lipossomas e Niossomas (Comercialmente não disponíveis).
- Nanopartículas de lípidos sólidos (Comercialmente não disponíveis).

No entanto, elas têm as suas próprias limitações uma da outro com respeito à estabilidade, eficiência, potencial irritação e sujidade causada pelo ditranol. Uma

das limitações principais é o baixo nível de ditranol na forma solúvel que muitas vezes necessita a dispersão de ditranol na forma de pó para conseguir uma concentração de ditranol acima de 0,75% no produto.

Laugier; Jean Pierre *et al.* Na patente US No. 5358716 descreveram uma emulsão de óleo em água que contém ditranol e vesículas não iónicas preparadas para lípidos anfílicos não iónicos, com a finalidade de prevenir a oxidação do ditranol. As vesículas são dispersas na fase aquosa da emulsão. No entanto, o ditranol não é encapsulado nas vesículas e as composições de emulsão o/a com o conteúdo de ditranol maior do que 0,15% estão presentes como ditranol micronisado na forma dispersa e não na forma de solução. Não é possível incorporar o ditranol na forma de solução acima de uma concentração de 0,15% em tais preparações devido à limitação da solubilidade do ditranol na fase de óleo e lípido.

Shyamal, C *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Science* Volume 85, No. 10, Outubro de 1996, 1082-1084; descreveram a libertação tópica de Eritromicina da emulsão lipossómica. Uma formulação lipossómica não iónica que contém dilaurato de glicerilo, colesterol, éter de poli-oxietileno-10-estearilo numa relação de peso de 57:15:28 foi preparada por fusão da fase lípido que contém base Eritromicina a 60°C seguido pela hidratação com solução tampão. Esta dispersão lipossómica foi misturada com óleo mineral ou palmitato de isopropilo e sonicada para produzir

a mistura de emulsão com lipossomas. Eles mostraram a estabilidade máxima durante 2 semanas para tais formulações. É conhecido na técnica que qualquer ingrediente activo/fármaco presente na forma de solução quando aplicado topicamente, difunde-se mais rapidamente através da pele comparando com o fármaco de particulado sólida disperso. Pode ser muito bem demonstrado pela lei universal de Fick de difusão. Foi um objectivo da invenção superar as limitações acima mencionadas e formular o sistema de libertação eficiente e estável que contém ditranol sozinho ou em combinação com ácido salicílico e extracto de alcatrão de carvão para o controlo eficaz e rápido da psoríase.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um sistema vesicular misturado para a libertação tópica de ditranol sozinho ou em combinação com ácido salicílico que imita niossomas e lipossomas. Este sistema, se desejado, pode também conter o extracto de alcatrão de carvão seco a vácuo. O sistema vesicular misturado é composto de uma nanoemulsão com nanovesículas de bicamada, em que o ditranol e, se presente, o ácido salicílico são capturadas nas vesículas. Isto é conseguido através da utilização neste sistema de um material de lípido líquido oleoso não iónico capaz de solubilizar o ditranol sozinho ou o ditranol em combinação com o ácido salicílico. O sistema vesicular misturado tem de um modo preferido um tamanho de partícula não maior do que 450 nm e pode ser armazenado à

temperatura ambiente durante períodos de tempo extensos. Além disso a composição desta invenção não produz irritação ou mancha e é muito eficaz para o tratamento da psoríase.

É conhecido que qualquer ingrediente activo/fármaco presente na forma de solução se difunde rapidamente através da pele comparando com o fármaco particulado disperso sólido. A composição desta invenção fornece composições farmacêuticas tópicas que contêm ditranol na forma solúvel mesmo em elevadas concentrações de fármaco para o tornar mais eficaz. Desta maneira, os ingredientes activos podem penetrar na e através da pele para que os ingredientes activos sejam fornecidos continuamente e em quantidade suficiente ao local da acção. As composições tópicas desta invenção podem ser utilizadas para o tratamento tópico de psoríase, eczemas, dermatofitoses, peladas e outras doenças dermatológicas. Além do mais, esta invenção fornece uma composição tópica que é estável de 37°C a 45°C durante mais de seis meses tornando-a assim rapidamente dispensável e capaz de ser armazenada à temperatura ambiente em países tropicais.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

Num primeiro aspecto, a invenção fornece uma composição que contém ditranol solubilizado, compreendendo a referida composição uma mistura de vesículas de bicamada numa nanoemulsão de água e óleo, em que uma fase de lípido oleosa das referidas vesículas de bicamada e da referida

nanoemulsão é compreendida de um material de lípido líquido oleoso não iónico que solubiliza o ditranol;

caracterizada pelo facto de:

o referido material de lípido líquido oleoso não iónico é constituído por acetato de  $\alpha$ -tocoferol sozinho ou em combinação com éter polioxipropileno-15-estearílico,

e em que:

as referidas vesículas de bicamada são formadas *in situ* num passo de elevada pressão de homogeneização.

Num segundo aspecto, a invenção fornece uma composição que contém ditranol solubilizado, compreendendo a referida composição uma mistura de vesículas de bicamada numa nanoemulsão de água e óleo, em que uma fase de lípido oleosa das referidas vesículas de bicamada e da referida nanoemulsão é compreendida de um material de lípido líquido oleoso não iónico que solubiliza o ditranol, compreendendo o processo:

a) fornecer tanto uma solução de ditranol dissolvida num material de lípido líquido oleoso não iónico como um meio aquoso;

b) misturar a referida solução oleosa com o referido meio aquoso para formar uma mistura;

c) homogeneizar a referida mistura para formar uma emulsão homogénea que contém uma fase oleosa e uma fase aquosa, e

d) sujeitar a referida mistura homogénea a homogeneização de elevada pressão a pressões de 138 Mpa a 207 Mpa (20.000 psi a 30.000 psi);

caracterizado pelo facto de:

o referido material de lípido líquido oleoso não iónico ser constituído por acetato de  $\alpha$ -tocoferol sozinho ou em combinação com éter polioxipropileno-15-estearílico,

e em que:

as referidas vesículas de bicamada são formadas *in situ* no referido passo de homogeneização de elevada pressão (d).

As formas de realização preferidas estão definidas nas reivindicações dependentes. Por exemplo, a composição pode conter quer ditranol ou uma mistura de ditranol com ácido salicílico solubilizado na fase de lípido. De acordo com esta invenção tanto o ditranol sozinho ou com ácido salicílico pode formar o ingrediente activo no tratamento tópico de doenças dermatológicas tais como a psoríase, etc. De acordo com esta invenção, o ditranol presente no sistema em concentrações tão elevadas quanto 10% em peso da referida composição, pode ser completamente solubilizado nesta composição. Em geral, estas composições contêm ditranol numa quantidade que varia de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% em peso baseado no peso

da composição. Se for desejado incorporar ácido salicílico na composição, o ácido salicílico está presente em combinação com ditranol numa quantidade de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3% em peso baseado no peso da composição e de um modo preferido de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% em peso baseado no peso da referida composição. Se o ácido salicílico estiver presente em combinação com o ditranol, esta combinação é capturada na fase de lípido das vesículas de bicamada dentro da nanoemulsão.

A solubilização é importante uma vez que o ditranol é insolúvel em água e solúvel de forma reduzida em bases de hidrocarboneto, óleos vegetais e ésteres de ácidos gordos, limitando a sua concentração abaixo de 0,1% na forma solúvel. Tem sido muito difícil formular preparações que contêm ditranol acima de uma concentração de 0,1% p/p em forma solúvel. Surpreendentemente, foi verificado que o ditranol e as combinações de ditranol e ácido salicílico podem ser solubilizados em materiais de lípido líquido não iónicos tais como acetato de  $\alpha$ -tocoferol (acetato de Vitamina E) os quais podem ser utilizados como uma vesícula para conservar o ditranol em solução em forma estável e mesmo a elevadas concentrações.

De acordo com a presente invenção é descoberto que por se utilizar acetato de  $\alpha$ -tocoferol, um material de lípido líquido oleoso não iónico que actua como um solubilizador para o ditranol, o ditranol e as combinações de ditranol e ácido salicílico serão conservados em solução

capturada nas vesículas neste material de lípido oleoso que forma a fase oleosa tanto na nanoemulsão como nas vesículas de bicamada. O material de lípido líquido oleoso não iônico, pode ser uma mistura de acetato de  $\alpha$ -tocoferol e Arlamol E® (éter polioxipropileno-15-estearílico), sendo o acetato de  $\alpha$ -tocoferol preferido. Ao formular o sistema desta invenção, o material de lípido líquido oleoso não iônico pode estar geralmente presente numa quantidade de aproximadamente 3% a 40% em peso baseado no peso da composição, sendo especialmente preferido com quantidades de aproximadamente 5% a 30% em peso baseado no peso da composição.

O sistema desta invenção alcança uma encapsulação melhorada de ditranol em estado solubilizado. Além disso a composição da invenção foi verificada surpreendentemente como sendo livre de efeitos colaterais indesejáveis, e fornece efeitos terapêuticos excelentes na psoríase, eczemas, dermatofitoses, peladas e outras doenças de pele quando é administrado topicamente. Em testes clínicos foi verificado que o sistema desta invenção devido à presença de micro-emulsão com vesículas misturadas, fornece uma libertação eficaz de ditranol. Estas vantagens são em alguma parte devido à

- Presença de nanoemulsão em vez de emulsão.
- Presença de combinação de micro-emulsão com vesículas misturadas.
- Captura de ditranol em forma solúvel.
- Preparação que imita o sistema de libertação niossômica e lipossômica.

É conhecido que qualquer ingrediente activo/fármaco presente na forma de solução se difunde rapidamente através da pele comparando com fármaco particulado disperso sólido. É um objectivo da invenção fazer composições farmacêuticas que contêm ditranol em forma solúvel em elevadas concentrações de fármaco de forma a torná-lo mais eficaz, pelo qual o ingrediente activo pode penetrar na e através da pele para que os ingredientes activos sejam fornecidos continuamente e em quantidade suficiente ao local da acção.

De acordo com esta invenção, a composição para administração tópica está na forma de uma mistura homogénea de uma nanoemulsão de água e óleo que constitui uma fase de lípido de óleo e uma fase aquosa. Pode ser quer uma emulsão de óleo em água ou de água em óleo em cujas vesículas de bicamada de orifícios esféricos como lipossomas estão presentes no sistema singular em que o ditranol ou o ditranol em combinação com o ácido salicílico está presente tanto nos glóbulos de óleo da emulsão como na fase de lípido ou óleo das vesículas de bicamada num estado solúvel. Geralmente, é preferido que a composição desta invenção seja uma mistura homogénea de uma nanoemulsão de óleo em água, com a fase de lípido de óleo que é emulsificada na fase aquosa estando presente numa quantidade de aproximadamente 8% a 50% em peso da composição, de um modo preferido de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% em peso da composição.

O acima mencionado sistema vesicular misturado desta invenção que está presente como um líquido, se desejado, pode ser tornado espesso para formar um gel ou um creme. Isto pode ser feito por se adicionar um agente de gelificação que é um agente de espessamento ou agente que modifica a viscosidade ao sistema líquido. Qualquer agente de gelificação convencional pode ser utilizado para converter a emulsão líquida desta invenção num creme ou gel. Entre os agentes de gelificação preferidos estão incluídos goma de xantano, óxido de etileno, carbopol, hidroxipropilo, metilo ou celulose. A quantidade de agente de gelificação a ser adicionada à composição depende da viscosidade última do gel ou creme que é desejada.

De acordo com uma forma de realização desta invenção quando é utilizado ácido salicílico em combinação com ditranol, o ácido salicílico é também retido em forma solúvel juntamente com ditranol no sistema vesicular misturado que imita niossomas e lipossomas. Também é conhecido na técnica que as composições farmacêuticas que contêm ditranol são mais eficazes em combinação com ácido salicílico e extracto alcoólico de alcatrão de carvão para o tratamento da psoríase. No entanto tais preparações são relatadas como tendo alguma percentagem de conteúdo de álcool que pode intensificar a potencial irritação à pele. Além do mais, se se desejar reduzir adicionalmente qualquer efeito de irritação adicional possível de álcool na pele da composição tópica desta invenção, pode-se secar a vácuo o

extracto alcoólico de alcatrão de carvão e adicioná-lo à composição desta invenção. Este extracto de alcatrão de carvão seco a vácuo está na forma de pasta viscosa. Geralmente de acordo com uma forma de realização preferida desta invenção o extracto de alcatrão de carvão é adicionado numa quantidade de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 6,0%, em peso baseado no peso da composição com quantidades especialmente preferidas de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2,0% em peso.

É conhecido na técnica que o ditranol é muito sensível à degradação oxidativa e a uma variedade de anti-oxidantes conhecidos tais como hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico etc. podem estar presentes na composição preferida desta invenção. Na presente invenção, é preferido utilizar anti-oxidantes tais como BHA e BHT em combinação com o ácido ascórbico para prevenir a degradação oxidativa de ditranol. Numa forma de realização da presente invenção, o ditranol sozinho ou em combinação com o ácido salicílico é dissolvido numa mistura de acetato de  $\alpha$ -tocoferol e Arlamol-E® (éter polioxipropileno-15-estearílico) que contém agente tensioactivo não iónico e colesterol. Assim a fase oleosa formada foi homogeneizada com a fase aquosa.

É conhecido que qualquer ingrediente activo/fármaco presente na forma de solução se difunde rapidamente através da pele quando comparado com o fármaco de

particulado disperso sólido. De acordo com esta invenção as composições farmacêuticas tópicas são preparadas contendo ditranol em forma solúvel mesmo em concentrações de fármaco mais elevadas do que anteriormente conseguido para o tornar mais eficaz. Desta maneira os ingredientes activos podem penetrar na e através da pele para que sejam fornecidos continuamente e em quantidade suficiente ao local da acção.

A fase de óleo pode conter lecitina (fosfatidilcolina) ou outras lecitinas sintéticas, semi-sintéticas sozinhas ou em combinação tais como fosfatidilcolina hidrogenada, fosfatidiletanolamina, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE) diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilserina (PS), fosfatidilglicerol (PG) e os seus análogos hidrogenados.

O portador preferido para o ditranol ou ditranol com ácido salicílico de acordo com a presente invenção é o acetato de tocoferol ou a mistura de acetato de tocoferol. A concentração de acetato de tocoferol no sistema utilizado para a dissolução de ditranol pode variar de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% em peso baseado no peso da composição total. A variação preferida da concentração, no entanto, é de aproximadamente 3% a aproximadamente 30%. A concentração de Arlamol-E® (éter polioxipropileno-15-estearílico) pode variar de aproximadamente 1% a aproxima-

damente 10% em volume, baseado no volume da composição total. A variação preferida da concentração, no entanto, é de aproximadamente 3% a aproximadamente 7%.

Na presente invenção agente tensioactivo não iónico refere-se a ésteres de ácido gordo e éteres de triglicéridos, diglicéridos ou monoglicéridos que têm um valor de HLB no intervalo de 4 a 16, de um modo preferido entre 8 a 14. Os exemplos de agente tensioactivo não iónico incluem mas não são limitados a polioxilo 60 óleo de rícino hidrogenado (Cremophore® RH-60), polioxilo 35 óleo de rícino hidrogenado (Cremophore® EL), polioxilo 40 óleo de rícino hidrogenado (Cremophore® RH-40), mono-oleato de sorbitano (Span-80), mono-oleato de polioxietileno 20-sorbitano de (Tween-80), Span 20, 3-oleato de poliglicerilo (Plurol Olique®) estearato de PEG-32 glicerilo (Gelucire53/10).

A concentração de agente tensioactivo não iónico pode variar de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% em volume baseado no volume da composição total. A variação preferida da concentração, no entanto, é de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 3% em volume.

A concentração de colesterol pode variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2% em volume da composição, de um modo preferido de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5%. A lecitina pode estar presente no sistema vesicular misturado e a concentração pode variar de 0,2 a 10% em volume da composição total, de um modo preferido de aproximadamente 1% a aproximadamente 6%.

De acordo com as formas de realização desta invenção, outros aditivos usualmente utilizados conhecidos na técnica tais como anti-oxidantes, agente de quelação podem estar presentes. Os anti-oxidantes que podem estar incluídos de acordo com uma forma de realização desta invenção são combinações de hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado e agentes de quelação de ácido ascórbico incluindo EDTA de dissódio. A concentração de anti-oxidantes e agente de quelação pode variar de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5% em volume da composição total, de um modo preferido de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% em volume.

O tamanho de partícula do sistema vesicular misturado obtido pela presente invenção não é de um modo preferido, maior do que 450 nm. Consequentemente, numa outra forma de realização da presente invenção, o sistema vesicular misturado é de um modo preferido gelificado. Entre os agentes de gelificação que podem ser utilizados, estão derivados de celulose tais como celulose de metilo de hidroxipropilo, carbopol, goma de xantano e outro polímero hidrofílico tal como óxido de polietileno. Dependendo da viscosidade desejada, o agente de gelificação pode ser geralmente adicionado em quantidades de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% em peso, baseado no peso da composição, de um modo preferido de 0,5 a aproximadamente 3% em peso. A concentração de ditranol no sistema vesicular misturado, de acordo com uma forma de realização da

presente invenção, pode variar de 0,01 a aproximadamente 1,0% em peso na forma solúvel.

A concentração de ácido salicílico no sistema vesicular misturado, de acordo com uma forma de realização da presente invenção, pode variar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3,0% na forma solúvel, de um modo preferido de aproximadamente 0,5% a 1,5% em peso. O extracto de alcatrão de carvão seco a vácuo, de acordo com a presente invenção, pode ser preparado primeiramente por dispersar e infiltrar a massa viscosa de alcatrão de carvão numa solução alcoólica de monolaurato de polioxietileno 20-sorbitano (Tween-80) durante 7 dias. O extracto é depois filtrado e o álcool é retirado do filtrado por evaporação a vácuo a 35°C de temperatura em evaporador rotativo a vácuo para se obter o extracto de alcatrão de carvão seco a vácuo. A concentração do extracto de alcatrão de carvão seco a vácuo no sistema vesicular misturado de acordo com a presente invenção pode variar de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 6,0% em peso baseado no peso da composição, de um modo preferido de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2% em peso.

Esta invenção é dirigida ao processo para preparar uma nanoemulsão de óleo e água com uma fase de óleo e de água em que a nanoemulsão dispersou aí uma pluralidade de vesículas de bicamada que conservam o ditranol sozinho ou em combinação com o ácido salicílico

solubilizado nas camadas oleosas das vesículas. De acordo com esta invenção, a nanoemulsão é levada a cabo fornecendo uma solução de ditranol dissolvido no material de lípido líquido oleoso não iônico assim como um meio aquoso separado que pode conter tais excipientes como estabilizadores, anti-oxidantes, etc., aí dissolvidos. O meio aquoso e a solução oleosa são misturados em conjunto e depois homogeneizados para formar uma emulsão homogênea que contém a fase oleosa e a fase aquosa. Qualquer homogeneizador convencional pode ser utilizado para homogeneizar esta mistura de emulsão. Esta emulsão é depois submetida a homogeneização de elevada pressão a pressões de aproximadamente 138 Mpa a aproximadamente 207 Mpa (aproximadamente 20.000 psi a aproximadamente 30.000 psi). No passo final, a mistura homogênea depois de ser submetida a homogeneização de elevada pressão é passada através de uma membrana de 0,45  $\mu\text{m}$ . Desta maneira, é produzida a nanoemulsão de óleo e água. O meio de lípido não iônico oleoso como acetato de  $\alpha$ -tocoferol antes da mistura com a fase aquosa, contém ditranol ou ditranol em combinação com o ácido salicílico solubilizado na referida fase de lípido que opcionalmente contém o éter polioxipropileno-15-estearílico.

Esta mistura homogeneizada é depois passada através do homogeneizador de elevada pressão a uma pressão de 138 a 207 Mpa (20 000 a 30 000 psi) seguido por passagem através de uma membrana de 0,45  $\mu\text{m}$ . O sistema resultante foi verificado como sendo um sistema vesicular misturado que compreende nanoemulsão com vesículas formadas pela

combinação de acetato de tocoferol, agente tensioactivo não iónico, colesterol e lecitina, encapsulando o ditranol sozinho ou em combinação com o ácido salicílico na forma solúvel. Na presente invenção, a composição de fase de óleo é tal que depois de emulsificação e homogeneização de elevada pressão forma uma emulsão de óleo em água juntamente com a formação *in situ* de vesículas de bicamada compostas do material de lípido líquido oleoso não iónico como acetato de  $\alpha$ -tocoferol opcionalmente com éter poli-xipropileno-15-estearílico. De acordo com o método desta invenção, as vesículas de bicamada são formadas *in situ* depois do passo de homogeneização de elevada pressão e não são adicionadas separadamente ao sistema.

A composição de acordo com a presente invenção que tem 0,5% p/p de ditranol, 1,15% p/p de ácido salicílico e 0,58% p/p de extracto de alcatrão de carvão seco a vácuo foram testados clinicamente em 12 pacientes com psoríase de pele e verificados como sendo igualmente tão eficazes quanto comparados com o pomada de ditranol convencional que contém 1,1% p/p de ditranol, 1,15 % p/p de ácido salicílico e 5,3 % p/p de extracto alcoólico da solução de alcatrão de carvão.

#### Exemplos

Os exemplos seguintes aqui demonstrados a seguir ilustram a invenção:

Exemplo 1

Parte A:		
Ditranol	--	0,5% p/p
Ácido salicílico	--	1,15% p/p
Acetato de $\alpha$ -tocoferol	--	15% p/p
éter polioxipropileno-15- estearílico (Arlamol®-E)	--	5% p/p
Ácido oleico	--	0,5% p/p
Hidroxianisole butilado	--	0,1% p/p
Hidroxitolueno butilado	--	0,1% p/p
Colesterol	--	0,5% p/p
Polioxilo 40 óleo de rícino hidrogenado	--	1,0% p/p
Lecitina de ovo (Lipoid®E-80S)	--	3,0% p/p
Etanol	--	0,75% p/p

Parte B:		
Glicerina	--	5,0% p/p
EDTA de dissódio	--	0,1% p/p
Ácido ascórbico	--	0,5% p/p
Água desmineralizada	--	51,0% p/p

Parte C:		
Goma de xantano	--	2,0% p/p
Metilparabeno	--	0,1% p/p
Propilparabeno	--	0,02% p/p
Hidróxido de sódio	--	0,06% p/p
Água desmineralizada	--	13,0% p/p

Parte D:		
extracto de alcatrão de carvão (secagem a seco)	--	0,58% p/p

- Aquecer a Parte A a 50°C sob lavagem rápida com gás de azoto e misturar para se obter a solução homogénea. Depois arrefecer à temperatura ambiente.
- Misturar a Parte B com o homogeneizador.
- Adicionar a Parte A à Parte B com a homogeneização. Depois transferir a mistura para o homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin LAB 40) e homogeneizá-la em 10-12 passos a uma pressão de 207 MPa (30.000 psi). A dispersão resultante é passada através de uma membrana de 0,45 µm para se obter o sistema vesicular misturado com um tamanho médio de partícula menor do que 450 nm.
- Na Parte C, o gel de goma de xantano é preparado separadamente por se hidratar a goma de xantano com água desmineralizada que contém parabens a 80-90°C de temperatura e deixar a arrefecer e a enxaguar à temperatura ambiente. Depois adicionar o sistema vesicular misturado homogeneizado acima e misturar para se obter a consistência de gel. Finalmente adicionar pasta fluida de extracto de alcatrão de carvão (seco a vácuo) e misturar completamente para se obter a composição final.

## Estudo de Estabilidade Acelerada:

A composição vesicular misturada do Exemplo 1 foi cheia em tubos desmontáveis e conservada em condições de temperatura aceleradas, 25°C, 37°C e 45°C durante 6 meses. As amostras foram periodicamente analisadas para o conteúdo de ditranol e ácido salicílico por análise de HPLC. Os resultados estão tabulados na tabela seguinte.

Período	Temperatura de armazenamento	% em peso de conteúdo de ditranol	% em peso de conteúdo de ácido salicílico
Inicial	-----	0,518	1,159
1 Mês	25°C	0,521	1,159
	37°C	0,518	1,158
	45°C	0,517	1,156
3 Meses	25°C	0,511	1,156
	37°C	0,509	1,153
	45°C	0,507	1,1516
6 Meses	25°C	0,508	1,155
	37°C	0,501	1,1514
	45°C	0,494	1,148

Conclusão: a composição vesicular misturada é estável durante mais de 6 mês mesmo a 37°C e 45°C de temperatura de armazenamento como evidenciado pelo seu conteúdo de ditranol e o conteúdo ácido salicílico que não reduz drasticamente quando comparado com o valor inicial.

Exemplo 2

Parte A:		
Ditranol	--	0,5% p/p
Acetato de $\alpha$ -tocoferol	--	15% p/p
éter polioxipropileno-15- estearílico (Arlamol®-E)	--	5% p/p
Ácido oleico	--	0,5% p/p
Hidroxianisole butilado	--	0,1% p/p
Hidroxitolueno butilado	--	0,1% p/p
Colesterol	--	0,25% p/p
Polioxilo óleo de rícino hidrogenado	--	1,0% p/p
Lecitina de ovo (Lipoid®E-80S)	--	3,0% p/p
Etanol	--	0,75% p/p

Parte B:		
Glicerina	--	5,0% p/p
EDTA de dissódio	--	0,1% p/p
Ácido ascórbico	--	0,5% p/p
Água desmineralizada	--	51,58% p/p

Parte C:		
Goma de xantano	--	2,0% p/p
Metilparabeno	--	0,1% p/p
Propilparabeno	--	0,02% p/p
Hidróxido de sódio	--	0,06% p/p
Água desmineralizada	--	13,0% p/p

- Aquecer a Parte A a 50°C sob lavagem rápida com gás de azoto e misturar para se obter a solução homogénea. Depois arrefecer à temperatura ambiente.
- Misturar a Parte B com o homogeneizador.
- Adicionar a Parte A à Parte B com a homogeneização. Depois transferir a mistura para o homogeneizador de elevada pressão (APV Gaulin LAB 40) e homogeneizá-la em 10-12 passos a uma pressão de 207 MPa (30.000 psi). A dispersão resultante é passada através de uma membrana de 0,45 µm para se obter o sistema vesicular misturado com um tamanho médio de partícula menor do que 450 nm.
- Na Parte C, o gel de goma de xantano é preparado separadamente por se hidratar a goma de xantano com água desmineralizada que contém parabenos a 80-90°C de temperatura e deixar a arrefecer e a enxaguar à temperatura ambiente. Depois adicionar o sistema vesicular misturado homogeneizado acima e misturar para se obter a consistência de gel.

### Exemplo 3

[Composição terapêutica sem éter polioxipropileno-15-estearílico (Arlamol®-E)]

Composição terapêutica semelhante à descrita no

Exemplo 1, excepto o acetato de  $\alpha$ -tocoferol foi aumentado de 15% para 20% em peso e o éter polioxipropileno-15-estearílico (Arlamol®-E) foi omitido.

#### Exemplo 4

Composição terapêutica semelhante à descrita no Exemplo 1, excepto 3,0% p/p de lecitina de ovo (Lipoid E 80 S) foi substituído por lecitina de soja (Lipoid® S75).

#### Exemplo 5

Composição terapêutica semelhante à descrita no Exemplo 1, excepto 3,0% p/p de lecitina de ovo (Lipoid E 80 S) foi substituído por fosfatidilcolina de dipalmitoílo (DPPC).

#### Exemplo 6

Composição terapêutica semelhante à descrita no Exemplo 1, excepto 1,0% p/p de óleo de rícino de polioxilo-40 hidrogenado foi substituído por 1,0% p/p de polisorbato 80.

#### Exemplo 7

Composição terapêutica semelhante à descrita no Exemplo 1, excepto 1,0% p/p de óleo de rícino de polioxilo-

40 hidrogenado foi substituído por 1,0% p/p de span 20 (monolaurato de sorbitano).

Exemplo 8

Composição terapêutica semelhante àquela do Exemplo 1, excepto ,0% p/p de óleo de rícino de polioxilo-40 foi substituído por 1,0% p/p de poligliceril-3-oleato (Plurol Olique®)

Exemplo 9

Composição terapêutica semelhante àquela do Exemplo 1, excepto 0,5% p/p de ditranol foi substituído por 0,1% w p/p de ditranol e acetato de  $\alpha$ -tocoferol reduzido de 15% p/p para 10% p/p.

Exemplo 10

Composição terapêutica semelhante àquela do Exemplo 1, excepto 0,5% /p de ditranol foi substituído por 1,0% p/p de ditranol.

Exemplo 11

(Não faz parte da invenção)

Pomada de Ditranol

Ditranol	--	1,15% p/p
Acido salicílico	--	1,15% p/p
Solução de alcatrão de carvão (alcoólica)	--	5,3% p/p
Amido de milho	--	12% p/p
Parafina macia branca	--	quanto baste para 100%

O ditranol e o amido de milho foram finamente dispersos em parafina macia branca derretida a 65-70°C de temperatura e arrefecidos à temperatura ambiente com mistura. O ácido salicílico foi dissolvido em solução de alcatrão de carvão e adicionado à mistura de parafina de ditranol e misturado completamente para se obter a consistência de pomada.

Teste Clínico:

As composições terapêuticas como descritas nos Exemplos 1, 2, e 11 foram testadas clinicamente e a comparação está a ser feita. O protocolo de teste clínico foi seguido como descrito por Van Scott, Eugene J. *et al.* Na patente US No. 4287214.

A pele envolvida na psoríase é hiperplástica (espessa), eritematosa (vermelha ou inflamada) e tem escamas aderentes espessas. O grau de espessamento é tal que as lesões são elevadas até 1 mm acima da superfície adjacente da pele normal; o eritema é normalmente de um

vermelho intenso; as escamas aderentes espessas causam à superfície da pele envolvida a ser marcada por aspereza e irregularidade. Estes três atributos de espessura, cor e textura como descrito na patente US No. 4287214 foram quantificados para permitir a medição comparativa de grau de melhoramento de composições terapêuticas topicamente aplicadas - composição terapêutica da presente invenção (Exemplo 1 e Exemplo 2) e o pomada de ditranol convencional (Exemplo 11).

#### ***Grau de Melhoramento***

	Nenhum (0)	Médio (1+)	Moderado (2+)	Substancial (3+)	Completo (4+)
Espessura	Altamente elevada	Redução detectável	Rapidamente aparente	Pouco elevada	Espessura normal
Textura	Rugosidade visível	Rugosidade palpável	Irregular mas não rugosa	Levemente irregular	Lisa de forma visível e palpável
Cor	Vermelha intensa	Vermelha	Cor-de-rosa escuro	Cor-de-rosa claro	Cor da pele normal

Para apurar se as composições de ditranol da presente invenção (Exemplo 1 e exemplo 2) são terapêuticamente mais eficazes do que o Pomada de Ditranol convencional (Exemplo 11) para o tratamento tópico da psoríase, foram testados neste estudo um total de mais de 12 pacientes que têm psoríase.

As áreas de tratamento em pacientes que têm psoríase foram lesões localizadas de 8-20 cm em diâmetro. As composições terapêuticas foram topicamente aplicadas pelo paciente numa quantidade suficiente para cobrir o

tratamento. As aplicações foram feitas duas a três vezes diariamente e sem curativo oclusivo. A avaliação clínica do grau de melhoramento foi feita a um intervalo semanal. O tratamento foi continuado durante 4 semanas a menos que o aclaramento da doença tenha ocorrido mais cedo e foi feita a avaliação do grau de melhoramento. Os resultados do tratamento são resumidos como se segue

Tabela 1: Efeito na Psoríase

	Concentração de ditranol	Eficácia terapêutica depois de	
		2 semanas	4 semanas
Exemplo 1	0,5% p/p	+3	+4
Exemplo 2	0,5% p/p	+3	+4
Exemplo 11	1,1% p/p	+2	+3

Tabela 2: Efeito de irritação e de mancha da composição aplicada topicamente da pele

	Concentração de ditranol	Irritação	Mancha
Exemplo 1	0,5% p/p	Nenhuma irritação	Nenhuma mancha
Exemplo 2	0,5% p/p	Nenhuma irritação	Nenhuma mancha
Exemplo 11	1,1% p/p	Observada elevada irritação, algumas vezes necessária para a remoção da pele aplicada	Observada mancha da roupa e da pele

### Conclusão

As composições terapêuticas da presente invenção foram verificadas como sendo não irritantes, não mancham e são terapeuticamente mais eficazes mesmo em baixa concentração de ditranol (0,5% p/p) quando comparado com o pomada de ditranol convencional que contém 1,1% p/p de ditranol.

### Definições

Os termos "nanoemulsão" e "micro-emulsão" como aqui utilizados referem-se a emulsões de submicron, que são emulsões que têm uma fase dispersa que possui um diâmetro de gota pequena médio abaixo de 1  $\mu\text{m}$  (Ver H.A. Lieberman, M.M. Rieger, G.S. Banker, "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems", Volume 2, Segunda Edição, Revista e expandida, Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, 1996, página 49).

O termo "vesícula" como aqui utilizado refere-se particularmente a uma vesícula de bicamada que é uma estrutura que consiste de uma esfera de bicamadas de lípido que incluem alguma da fase aquosa. Várias vesículas podem ser formadas uma no interior da outra em tamanho diminuído, criando uma estrutura multi-camada de esferas de bicamada de lípido concêntricas separadas por camadas de água ou da fase aquosa. São semelhantes a lipossomas.

Referências

- Patente US 3.981.996 Setembro de 1976 Leigh, et al.  
Patente US 5.904.932 Maio de 1976 De Winger; Tom  
Patente US 4.954.345 Setembro de 1990 Muller; Joseph  
Patente US 5.061.486 Outubro de 1991 Whitefield; Martin  
Patente US 4.367.224 Janeiro de 1983 Van Scott, et al.  
Patente US 5.894.019 Abril de 1999 Hesse, et al.  
Patente US 4.895.727 Janeiro de 1990 Allen; Larry M.  
Patente US 4.438.052 Março de 1984 Weder, et al.  
Patente US 6.328.988 Dezembro de 2001 Uhrich; Kathryn E.  
Patente US 4.287.214 Setembro de 1981 Van Scott, et al.  
Patente US 4.203.969 Maio de 1980 Yarrow, et al.  
Patente US 5.358.716 Outubro de 1994 Laugier, et al.  
GB 2.157.173A Outubro de 1985 Josef Muller, et al.  
Shyamala, C.; Jayaraman, C.; *Topical Delivery of Erythromycin form Various Formulations: An in Vivo Hairless Mouse Study*; *J. Pharm. Sci.*; Volume 85; N.10; Outubro de 1996, 1082 - 84.

Lisboa, 21 de Setembro de 2006

### REIVINDICAÇÕES

1. Composição que contém ditranol solubilizado, compreendendo a referida composição uma mistura de vesículas de bicamada numa nanoemulsão de óleo em água, em que uma fase de lípido oleosa das referidas vesículas biliares e da referida nanoemulsão é compreendida de um material de lípido líquido oleoso não iónico que solubiliza o ditranol;

caracterizado por:

o referido material de lípido líquido oleoso não iónico ser constituído por um acetato de  $\alpha$ -tocoferol sozinho ou em combinação com éter polioxipropileno-15-este-arílico,

e por:

as referidas vesículas de bicamada serem formadas *in situ* num passo de homogeneização de elevada pressão.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o referido ditranol está presente na composição numa quantidade de 0,01% a 1% em peso baseado no peso total da referida composição.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a referida fase de lípido oleosa das referidas vesículas e da referida nanoemulsão contém ácido salicílico juntamente com ditranol solubilizado na referida fase de lípido oleosa.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o ácido salicílico está presente na composição numa quantidade de 0,1% a 3% em peso baseado no peso da composição.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que o ácido salicílico está presente numa quantidade de 0,5% a 1,5% em peso baseado no peso da composição.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o acetato de  $\alpha$ -tocoferol está presente numa quantidade de 3% a 40% em peso baseado no peso da composição.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que o acetato de  $\alpha$ -tocoferol está presente numa quantidade de 5% a 30% em peso baseado no peso da composição.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, em que a fase de lípido oleosa compreende uma mistura de éter polioxipropileno-15-estearílico e acetato de  $\alpha$ -tocoferol.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, ou a reivindicação 2, em que a composição contém extracto de alcatrão de carvão seco a vácuo numa quantidade de 0,1% a aproximadamente 6% em peso baseado no peso da composição.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, em que o extracto de alcatrão de carvão está presente numa quantidade de 0,25% a 2,0% em peso da composição.

11. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, tendo aí incorporado um agente de gelificação numa quantidade suficiente para formar um gel.

12. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, tendo aí incorporado um agente de gelificação numa quantidade suficiente para formar um creme.

13. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o éter polioxipropileno-15-estearílico está presente numa quantidade de 1% a 40% em peso baseado no peso da composição.

14. Composição de acordo com qualquer reivindicação anterior em que o tamanho médio de partícula das referidas vesículas não é maior do que 450 nm.

15. Processo para preparar uma composição que contém ditranol solubilizado, compreendendo a referida composição uma mistura de vesículas de bicamada numa nanoemulsão de óleo e água, em que uma fase de lípido oleosa das referidas vesículas de bicamada e da referida nanoemulsão é compreendida de um material de lípido líquido oleoso não iónico que solubiliza o ditranol, compreendendo o processo:

a) fornecer tanto uma solução de ditranol dissolvida num material de lípido líquido oleoso não iónico como um meio aquoso;

- b) misturar a referida solução oleosa com o referido meio para formar uma mistura;
- c) homogeneizar a referida mistura para formar uma emulsão homogénea que contém uma fase oleosa e uma fase aquosa, e
- d) submeter a referida mistura homogénea a homogeneização de elevada pressão a pressões de 138 Mpa a 207 Mpa (20.000 psi a 30.000 psi);

caracterizado por:

o referido material de lípido líquido oleoso não iónico ser constituído por acetato de  $\alpha$ -tocoferol sozinho ou em combinação com éter polioxipropileno-15-estearílico, e por:

as referidas vesículas de bicamada serem formadas *in situ* no referido passo (d) de homogeneização de elevada pressão.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que o referido ditranol está presente na composição numa quantidade de 0,1% a 1% em peso baseado no peso total da referida composição.

17. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que o acetato de  $\alpha$ -tocoferol está presente numa quantidade de 3% a 40% em peso baseado no peso da composição.

18. Processo de acordo com a reivindicação 17, em que o meio aquoso contém lecitinas naturais ou semi-sintéticas aí dissolvidas.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, em que a referida fase oleosa, antes de se misturar com o referido meio aquoso, contém ácido salicílico juntamente com o ditranol solubilizado na referida fase de lípido oleosa.

20. Processo de acordo com a reivindicação 19, em que o ácido salicílico está presente numa quantidade de 0,1% a 3% em peso baseado no peso da composição.

21. Processo de acordo com a reivindicação 20, em que o ácido salicílico está presente de 0,5% a 1,5% em peso baseado no peso da composição.

22. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21 que compreende o passo adicional de:

(e) passar a mistura homogénea obtida a partir do passo (d) através de uma membrana de 0,45  $\mu\text{m}$ .

Lisboa, 21 de Setembro de 2006