

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

(21) **PI0619306-4 A2**

(22) Data de Depósito: 09/11/2006
(43) Data da Publicação: 27/09/2011
(RPI 2125)



(51) Int.Cl.:

A61K 9/107
A61P 17/06
A61K 31/59
A61K 31/203
A61K 8/06
A61Q 19/00
A61K 31/573
A61K 9/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO E PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 10/11/2005 FR 0511448

(73) Titular(es): Galderma Research & Development

(72) Inventor(es): Alain Brzokewicz

(74) Procurador(es): Kátia Jane Ferreira Evangelista

(86) Pedido Internacional: PCT FR2006051156 de 09/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/057598 de 24/05/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA OU COSMÉTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO E PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO A presente invenção trata de uma composição farmacêutica ou cosmética que compreende pelo menos uma fase hidrófila, pelo menos uma fase lipófila e pelo menos um princípio ativo, que está presente em forma solubilizada em cada uma dessas fases. A presente invenção trata também do processo de fabricação dessa composição.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO E PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção trata de uma composição de uso farmacêutico ou cosmético, que compreende pelo menos duas fases nas quais um mesmo princípio ativo é solubilizado, bem como do processo de fabricação dessa composição.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Costuma-se fabricar e usar no campo farmacêutico ou cosmético emulsões, cujo princípio ativo é solubilizado em apenas uma fase, seja ela uma fase hidrófila ou uma fase lipófila.

Ora, a solubilização de um princípio ativo em apenas uma fase não é isenta de problemas. Efetivamente, a concentração máxima do princípio ativo, solubilizável em uma fase, pode ser inferior à concentração terapeuticamente eficaz na ou nas patologias que se deseja tratar.

Fenômenos de migração do princípio ativo de sua fase solvente para a outra fase podem ainda aparecer e provocar sua recristalização. Nesse caso, a recristalização pode se mostrar particularmente problemática quando o princípio ativo tiver um potencial irritante. Pode-se encontrar problemas de irritação, devidos ao contato direto dos cristais com a pele, durante a aplicação da formulação.

Esses problemas de recristalização podem se manifestar quando o princípio ativo estiver disperso em uma fase muito fracamente solvente desse princípio ativo.

Entende-se por ativo na forma dispersada, um princípio ativo na forma de partículas sólidas, postas em suspensão em um veículo dado. De modo preferencial, as partículas dispersadas são visíveis a olho nu ou por microscopia ótica tal como microscopia de polarização cruzada. Assim, o tamanho das

partículas dispersadas é preferencialmente superior ou igual a 1 micron.

Para melhorar a penetração cutânea, a patente US 6.491.396 propõe uma emulsão óleo-em-água (O/A) na qual o princípio ativo, o maxacalcitol, derivado da vitamina D3, está presente na fase lipófila e/ou na
5 fase hidrófila. O maxacalcitol está então em um estado solubilizado na fase lipófila, e em um estado dispersado na fase hidrófila.

Essa emulsão não é inteiramente satisfatória. Em particular, os inconvenientes ligados à dispersão em um veículo são múltiplos. Assim, quando se ultrapassa certa concentração, podem surgir problemas de
10 agregados e de heterogeneidade da dispersão. Além disso, a procura de agente dispersante adaptado ao princípio ativo não é sempre fácil. A granulometria do princípio ativo deve também ser objeto de muita atenção em função do local de aplicação e do alvo biológico a ser atingido.

Ademais, a presença na formulação do princípio ativo em dois
15 estados diferentes (solubilizado em uma fase e dispersado na outra) pode se mostrar prejudicial. De fato, o princípio ativo dispersado constitui um germe de recristalização e pode provocar um problema de crescimento cristalino, fenômeno difícil de controlar e nefasto para a formulação em termos de estabilidade física e eficácia terapêutica.

20 Os inventores revelaram agora que é possível resolver os problemas mencionados acima, por uma solubilização do princípio ativo nas duas fases da composição. Em particular, eles mostraram de modo surpreendente, que embora o princípio ativo esteja solubilizado nas duas fases, a composição é estável fisicamente e permite atingir uma concentração global
25 mais elevada do princípio ativo terapeuticamente eficaz.

Por "estabilidade física" da composição de acordo com a presente invenção, entende-se em particular uma composição que não apresenta uma defasagem (separação de fase) após armazenamento por três meses a 4°C, à

temperatura ambiente e a 40°C. De acordo com a presente invenção, outro parâmetro de estabilidade física observado é em particular a ausência de fenômeno de recristalização à temperatura ambiente e a 4°C, durante três meses.

De fato, na concentração terapeuticamente eficaz, não foi observado
5 nenhum fenômeno de recristalização do princípio ativo, após armazenamento das formulações durante 3 meses a temperatura ambiente e a 4°C.

Em todo o presente texto, entende-se por princípio ativo na forma solubilizada, uma dispersão no estado molecular em um líquido, sem que nenhuma cristalização do ativo seja visível a olho nu, nem mesmo ao
10 microscópio ótico de polarização cruzada, ou por meio de outras técnicas mais precisas tais como a microscopia eletrônica. De preferência, as partículas de princípio ativo possuem um tamanho inferior a 1 nm.

Preferencialmente de acordo com a presente invenção, entende-se por princípio ativo na forma solubilizada, uma dispersão no estado molecular
15 em um líquido onde não existe nenhuma cristalização do ativo visível a olho nu ou ao microscópio ótico.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção trata, portanto uma composição farmacêutica ou cosmética que compreende pelo menos duas fases de polaridades distintas,
20 um mesmo princípio ativo presente na forma solubilizada em cada uma dessas fases, bem como do processo de fabricação dessa composição.

A presente invenção tem, portanto por objeto uma composição farmacêutica ou cosmética que compreende pelo menos uma fase hidrófila, pelo menos uma fase lipófila, e pelo menos um princípio ativo, que está
25 presente na forma solubilizada na pelo menos referida fase hidrófila e na pelo menos referida fase lipófila.

De preferência, a composição é uma emulsão.

De preferência, a composição compreende uma fase hidrófila (e

apenas uma) e uma fase lipófila (e apenas uma).

De acordo com a presente invenção, a solubilização do princípio ativo nas duas fases da composição oferece múltiplas vantagens.

Ela pode permitir modular a liberação do princípio ativo. Por exemplo, em uma emulsão O/A (óleo em água), a fração do princípio ativo que está solubilizada na fase externa da emulsão (aqui a fase hidrófila), é liberada antes da fração solubilizada na fase interna (aqui a fase lipófila). Essa liberação diferida do princípio ativo confere assim à formulação um papel de reservatório do princípio ativo.

A solubilização nas diferentes fases permite ainda diminuir os problemas de irritação, quando o princípio ativo for potencialmente irritante. De um lado, o fenômeno de recristalização do princípio ativo fica consideravelmente reduzido, de outro lado, a modulação de sua liberação permite melhorar sensivelmente a tolerância de uma formulação para uso tópico evitando um acúmulo rápido do princípio ativo nas camadas cutâneas, responsável pelos problemas de irritação. A solubilização do princípio ativo nas duas fases da composição permite atingir uma concentração de princípio ativo superior à obtida se ele tivesse sido solubilizado apenas em apenas uma fase. Essa concentração de princípio ativo solubilizado em apenas uma fase mostra-se com muita frequência inferior à concentração terapeuticamente eficaz. A solubilização do princípio ativo nas diferentes fases da composição permite atingir uma concentração suficiente para obter uma eficácia reconhecida na ou nas patologias que se deseja tratar.

OS PRINCÍPIOS ATIVOS

Pode-se usar qualquer princípio ativo, desde que ele seja solúvel e se encontre no mesmo estado molecular em cada uma das fases da emulsão. De fato, é sabido que certos princípios ativos podem estar presentes no estado solubilizado nas diferentes fases de uma emulsão, mas na forma

sallificada em uma, e na forma não sallificada na outra. Ora, o princípio ativo solubilizado nas duas fases da composição de acordo com a presente invenção está presente no mesmo estado molecular.

Além disso, na composição de acordo com a presente invenção, o
5 princípio ativo está presente no mesmo estado físico nas duas fases da composição. De fato, de acordo com a presente invenção, o princípio ativo está solubilizado em cada uma das fases da composição e em nenhum caso dispersado em uma ou outra das 2 fases.

As moléculas utilizadas como princípio ativo nessas composições
10 apresentam, portanto de preferência um perfil de solubilidade particular descrito a seguir.

Elas possuem uma solubilidade suficiente na água ou nos compostos polares classicamente utilizados no campo farmacêutico ou cosmético, de preferência nas formulações tópicas.

15 Essa solubilidade nos meios polares permite sua solubilização na fase hidrófila da composição.

Além disso, essas moléculas possuem uma solubilidade suficiente nos excipientes lipófilos habitualmente usados no campo farmacêutico ou cosmético, de preferência nas formulações para uso tópico, que permitem sua
20 solubilização na fase lipófila da emulsão.

Por solubilidade suficiente, entende-se uma solubilidade compreendida entre 0,005% e 1%, preferencialmente entre 0,01% e 0,5% em peso de ativo em relação ao peso total do solvente (água, compostos polares, excipientes lipófilos).

25 Por "solúvel", entende-se a característica de certos corpos sólidos de formar soluções quando são introduzidos em um solvente apropriado. Diferentes parâmetros podem influir na solubilidade de uma molécula no solvente considerado. Assim, o peso molecular, o ponto de fusão, a pureza

cromatográfica, a estrutura cristalina, e também a estrutura química, e em particular a natureza dos grupos funcionais e das partes hidrófilas ou lipófilas, contribuem para seu perfil de solubilidade.

Os parâmetros que permitem caracterizar o perfil de solubilidade de uma molécula são em particular o parâmetro de solubilidade e o log P da molécula.

O parâmetro de solubilidade representa o conjunto das interações moleculares solvente / soluto, ou seja, as forças de dispersão, as interações polares e a interação de tipo ligação hidrogênio.

O método de Hansen, conhecido do técnico no assunto, permite determinar o parâmetro de solubilidade global de uma molécula de modo teórico (uso do método de contribuição de grupo aplicado à molécula) e de modo experimental, pela avaliação da solubilidade de essa molécula em solventes cujo parâmetro de solubilidade global foi determinado.

O interesse desse método é estabelecer uma lista de solventes potenciais para a molécula estudada.

Esses solventes potenciais possuem um parâmetro de solubilidade próximo do da molécula.

O parâmetro de solubilidade global das moléculas utilizadas nas composições da presente invenção situa-se entre 10 e 40, de preferência entre 15 e 30 e mais preferencialmente entre 18 e 24.

Outro parâmetro que permite avaliar a solubilidade de uma molécula é seu log P. O log P de uma molécula é representado pela relação de sua solubilidade no octanol e de sua solubilidade na água.

Esse parâmetro é importante para as moléculas utilizadas na via tópica.

De fato, essa partilha octanol / água é representativa da partilha da molécula durante sua aplicação na pele, partilha entre as partes hidrófilas

(células) de um lado e lipófilas (cimento intercelular) da pele de outro lado.

O logaritmo do coeficiente de partilha (indicado pela referência log P) permite então conhecer sua polaridade. De fato, quanto maior for o log P, mais a molécula terá um caráter lipófila. Inversamente, quanto menor for esse
5 valor, mais a molécula terá um caráter polar. As moléculas utilizáveis na presente invenção possuem um log P compreendido entre 2 e 6, e preferencialmente entre 4 e 5, de modo a poderem ser solubilizadas na fase hidrófila, como na fase lipófila da composição.

Além disso, as moléculas utilizadas como princípio ativo são de
10 preferência quimicamente estáveis em cada uma das fases nas quais elas estão solubilizadas.

Os agentes antiinflamatórios esteroidais, os agentes antifúngicos, os antiparasitários, os moduladores dos receptores nucleares e os hormônios esteróides sexuais são exemplos não exaustivos de moléculas que possuem
15 essas propriedades físico-químicas.

Entre os agentes antiinflamatórios esteroidais, pode-se citar principalmente os corticoesteróides como, por exemplo, a beclometasona, a betametasona, o clobetasol, a cortisona, a desonida, a dexametasona, o fluocloronida, a fluocinolonacetona, a fluocinonida, a fludroxicortida, o
20 formocortal, a halcinonida, a hidrocortisona, a metilprednisolona, a prednisona, a prednisona, a triamcinolona, a triamcinolonacetona ou suas misturas.

Entre os agentes antifúngicos, pode-se citar principalmente a amorolfina, o clotrimazol, o fluconazol, o ketoconazol, o miconazol ou ainda o tolnaftato.

25 Entre os agentes antiparasitários, pode-se citar principalmente a ivermectina e mais geralmente a família das avermectinas.

Os hormônios esteróides sexuais utilizáveis na presente invenção incluem a DHEA ou deidroepiandrosterona, bem como seus precursores e

derivados químicos e/ou biológicos.

Entre os agentes moduladores dos receptores nucleares, pode-se citar por exemplo os retinóides e seus análogos, os compostos moduladores dos receptores PPAR (receptor ativado por proliferação de peroxissoma) e a
5 vitamina D e seus análogos ou derivados.

Entre os retinóides, pode-se citar, por exemplo, o ácido retinóico ou tretinoína, o ácido 13-cis-retinóico ou isotretinoína, o retinol, a acitretina, o adapaleno, ou suas misturas.

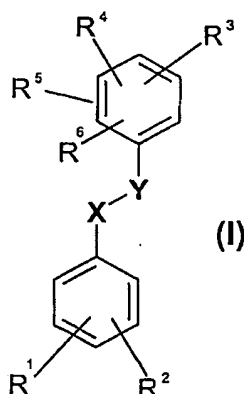
Entre os compostos moduladores dos receptores PPAR, pode-se
10 citar em particular as tiazolidinadionas e derivados.

Por análogos de vitamina D, entendem-se as diferentes formas de vitamina D tais como, por exemplo, a vitamina D₂ ou a vitamina D₃. Por “derivados de vitamina D”, entende-se compostos que apresentam propriedades biológicas análogas às da vitamina D, em particular propriedades
15 de transativação dos elementos de resposta à vitamina D (VDRE), tais como uma atividade agonista ou antagonista diante de receptores da vitamina D ou de seus derivados. Esses compostos não são geralmente metabólitos naturais da vitamina D. Trata-se em particular de compostos sintéticos que compreendem o esqueleto da vitamina D com modificações nas cadeias
20 laterais e/ou que compreendem igualmente modificações no próprio esqueleto. Compostos derivados da vitamina D úteis de acordo com a presente invenção compreendem assim análogos estruturais, por exemplo, bioaromáticos.

A título ilustrativo desses derivados de vitamina D, pode-se citar em particular o calcipotriol, o calcitriol ou 1,25 diidroxivitamina D₃, o doxercalciferol, o
25 secalcitol, o maxacalcitol, o seocalcitol, o tacalcitol, o paricalcitol, o falecalcitriol, a 1 α ,24S-diidroxi-vitamina D₂, o 1(S),3(R)- diidróxi-20(R)-[[(3-(2-hidróxi-2-propil)-fenil)-metóxi)-metil]-9,10-seco-pregna5(Z),7(E),10(19)-trieno, suas misturas e seus derivados.

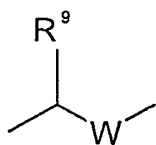
De acordo com um modo de realização particular, os derivados de vitamina D utilizados de preferência de acordo com o presente estão descritos no documento WO 00/26167. Trata-se de compostos análogos estruturais da vitamina D que mostram uma atividade seletiva sobre a proliferação e sobre a diferenciação celular sem apresentar um caráter hipercalcemiante.

Esses compostos podem ser representados pela fórmula geral (I) indicada a seguir:

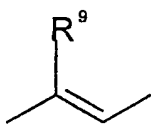


na qual

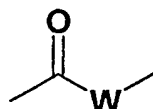
- R^1 representa um átomo de hidrogênio, um radical metila ou um radical $-(CH_2)_n-OR^7$,
- R^2 representa um radical $-(CH_2)_n-OR^8$, sendo que n , R^7 e R^8 possuem os significados dados a seguir,
- $X-Y$ representa uma ligação escolhida entre as ligações de fórmulas (a) a (d) indicadas a que podem ser lidas da esquerda para a direita ou em sentido inverso:



(a)



(b)



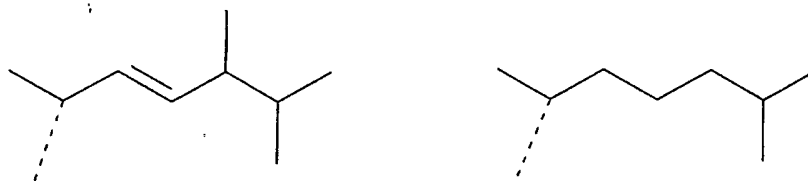
(c)



(d)

R^9 e W possuem os significados dados a seguir,

- R^3 representa a cadeia da vitamina D_2 ou da vitamina D_3 ,



os traços pontilhados representam a ligação que liga a cadeia ao ciclo benzênico representado na figura (I), ou

- R^3 representa uma cadeia que possui de 4 a 8 átomos de carbono substituída por um ou mais grupos hidroxilas, e os grupos hidroxilas podem ser protegidos na forma de acetóxi, de metóxi ou de etóxi, de trimetilsililóxi, de terciobutildimetilsililóxi, de tetra-hidropiranilóxi e eventualmente ainda:

- substituída por um ou mais grupos alquilas inferiores ou cicloalquilas e/ou

- substituída por um ou mais átomos de halogênio, e/ou

- substituída por um ou mais grupos CF_3 , e/ou

- na qual um ou mais átomos de carbono de a cadeia são substituídos por um ou mais átomos de oxigênio, de enxofre ou de nitrogênio, e os átomos de nitrogênio podem eventualmente ser substituídos por radicais alquilas inferiores, e/ou

- na qual uma ou mais ligações simples de uma cadeia são substituídas por uma ou mais ligações duplas e/ou triplas,

- e R^3 está posicionado no ciclo benzênico em para ou meta de uma ligação X-Y,

- R^4 , R^5 e R^6 , idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio, um radical alquila inferior, um átomo de halogênio, um radical -OR¹⁰, um radical poliéter, e

R^{10} possui o significado dado a seguir,

- e n é 0, 1 ou 2,

- R^7 e R^8 idênticos ou diferentes, representam um átomo de

hidrogênio, um radical acetila, um radical trimetilsilila, um radical terciobutildimetilsilila, um radical tetrahidropiranila,

- R⁹ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila inferior,

- W representa um átomo de oxigênio, de enxofre, um radical -CH₂- ou um radical

-NH- que pode eventualmente ser substituído por um radical alquila inferior,

-R¹⁰ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquila inferior, bem como os isômeros e geométricos dos referidos compostos de fórmula (I) bem como seus sais no caso de X-Y representarem uma ligação de fórmula (a) e W representar um radical -NH- eventualmente substituído por um radical alquila inferior.

Pela expressão « radical alquila inferior », entende-se um radical alquila linear ou ramificado que possui de 1 a 6 átomos de carbono.

Entre os compostos de fórmula (I) que podem ser utilizados nas composições da presente invenção, pode-se em particular citar os seguintes:

1. 6-[3-(3,4-bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-2-metil-hepta-3,5-dien-2-ol,

2. 7-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenoximetil)-fenil]-3-etil-octan-3-ol,

3. 7-[3-[2-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-etil]-fenil]-3-etil-octa-4,6-dien-3-ol,

4. 6-[3-[2-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-etil]-fenil]-2-metil-hepta-3,5-dien-2-ol,

5. 7-[3-[2-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-vinil]-fenil]-3-etil-octa-4,6-dien-3-ol,

6. 7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-benzilóxi)fenil]-3-etil-3-octanol,

7. 4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-octa-

4,6- dien-3-ol,

8. (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-

nona- 4,6-dien-3-ol,

9. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-oct-4-en-

5 3- ol,

10. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-oct-6-en-

3- ol,

11. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-oct-6-en-

4- in-3-ol,

10

12. (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenoximetil)-fenil]-3-etil-

octa-4,6-dien-3-ol,

13. (E)-7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenoximetil)-fenil]-3-etil-não-6-

en-3-ol,

14. (E)-7-{3-[(3,4-Bis-hidroximetil-benzil)-metilamino]-fenil}-3-

15

etil- oct-6-en-3-ol, e

15. 7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-7-metil-

octan-3-ol.

Em particular, o princípio ativo farmacêutico incorporado na
composição de acordo com a presente invenção é o (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-
20 hidroximetil- benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol.

A COMPOSIÇÃO DA PRESENTE INVENÇÃO

A composição da presente invenção está de preferência na forma
de uma emulsão.

25 Entende-se por “emulsão”, de acordo com a presente descrição,
uma composição que compreende pelo menos duas fases de polaridades
distintas, na qual pelo menos uma fase está dispersa em outra fase.

As composições de que trata a presente invenção são as
emulsões “simples” tais como água em óleo (A/O), óleo em água (O/A), água

em silicone, glicol em silicone, ou os géis-creme (fase oleosa dispersada em uma fase aquosa por um emulsionante polimérico não tensoativo) ou as emulsões triplas (por exemplo, A/O/A, O/A/O).

5 A composição de acordo com a presente invenção é de preferência uma emulsão que apresenta pelo menos uma fase hidrófila e pelo menos uma fase lipófila, ou ainda pelo menos uma fase glicólica ou hidroglicólica e pelo menos uma fase lipófila.

10 As proporções de cada uma das fases são escolhidas em função do princípio ativo e de sua solubilidade na fase hidrófila e na fase lipófila, a fim de atingir a concentração de princípio ativo terapeuticamente eficaz, para a ou as patologias que se deseja tratar.

De acordo com a presente invenção, a fase hidrófila representa 10 a 90 % (expresso em peso em relação ao peso total da composição), de preferência 10 a 45 % da composição.

15 De acordo com a presente invenção, a fase lipófila representa 10 a 90 % (expresso em peso em relação ao peso total da composição), de preferência 15 a 50% em peso da composição.

FASE HIDRÓFILA DA COMPOSIÇÃO

20 Os compostos da fase hidrófila são escolhidos em função do perfil de solubilidade do princípio ativo que se deseja solubilizar nela.

A fase hidrófila compreende pelo menos um solvente hidrófilo, que pode ser escolhido em particular entre a água ou uma mistura de água e de álcool(ois) com C1 a C4, tais como o etanol, o isopropanol ou o butanol (solução hidroalcoólica), bem como os glicóis ou então suas misturas, em particular as misturas glicóis/água (fase hidroglicólica). Além disso, deve-se
25 notar que o solvente hidrófilo pode ser exclusivamente glicólico. Um exemplo de emulsões que utilizam essa fase hidrófila é uma emulsão de tipo Glicol/Silicone.

De preferência, pelo menos uma fase hidrófila da composição de acordo com a presente invenção é uma fase glicólica ou hidroglicólica.

De preferência, pelo menos uma fase hidrófila da composição de acordo com a presente invenção compreende o princípio ativo solubilizado em
5 pelo menos um solvente hidrófilo, e pelo menos outro composto hidrófilo. Esse outro composto pode ser outro solvente hidrófilo, ou qualquer outro composto introduzido na fase hidrófila.

Os glicóis utilizáveis na presente invenção incluem alquilenos ou polialquilenos glicóis. A título de exemplos não limitativos, pode-se citar os
10 alquilenos e polialquilenos glicóis (C1 a C6) tais como o etileno glicol, os polietileno glicóis (2 a 20 monômeros), o propileno glicol, o dipropileno glicol, o butilano glicol, o pentileno glicol, o hexileno glicol.

De preferência, os glicóis utilizados de acordo com a presente invenção são escolhidos entre o propilenoglicol ou o PEG 400.

15 FASE LIPÓFILA DA COMPOSIÇÃO

Os compostos da fase lipófila são também escolhidos em função do perfil de solubilidade do princípio ativo que se deseja solubilizar nela.

Por fase lipófila, entende-se uma fase que contém, de um lado, o princípio ativo, e de outro lado compostos exclusivamente lipófilos. Assim, essa
20 fase não compreende nenhum composto hidrófilo.

A fase lipófila compreende pelo menos um solvente lipófilo, que pode ser um óleo, eventualmente volátil. De preferência, ela compreende pelo menos um óleo (eventualmente volátil) solvente da molécula e/ou uma cera.

De preferência, pelo menos uma fase lipófila da composição de acordo com a presente invenção compreende o princípio ativo solubilizado em
25 pelo menos um solvente lipófilo, e pelo menos outro composto lipófilo. Esse outro composto pode ser outro solvente lipófilo, ou qualquer composto introduzido na fase lipófila.

De acordo com a presente invenção, a cera pode ser uma cera animal, vegetal, mineral ou sintética.

Entre as ceras animais, pode-se em particular citar as ceras de abelhas, a cera de baleia. Entre as ceras vegetais, pode-se citar, entre outras,
5 as ceras de carnaúba, de candelila, de ouricuri, as ceras de fibras de cortiça, as ceras de cana de açúcar e as ceras do Japão. Entre as ceras minerais, podem-se citar, em particular, as ceras de parafina, as ceras microcristalinas, as ceras de linhita e as ozoqueritas. Finalmente, entre as ceras sintéticas, podem-se citar, em particular, as ceras de polietileno e as ceras obtidas por síntese de
10 Fisher e Tropsch.

Pode-se citar entre os óleos (solvente lipófilo) utilizáveis na presente invenção, o óleo de visom, o óleo de tartaruga, o óleo de soja, o óleo de sementes de uva, o óleo de gergelim, o óleo de milho, o óleo de colza, o óleo de girassol, o óleo de algodão, o óleo de abacate, o óleo de oliva, o óleo
15 de rícino, o óleo de jojoba, o óleo de amendoim; óleos de hidrocarbonetos tais como óleos de parafina, o esqualano, a vaselina; ésteres tais como o miristato de isopropila, o palmitato de isopropila, o estearato de butila, o laurato de hexila, o isononanoato de isononila, o isononanoato de cetearila, o palmitato de 2-etil hexila, o laurato de 2-hexil decila, o palmitato de 2-octil decila, o miristato
20 de 2-octil dodecila, o succinato de 2-dietilhexila, o malato de diisosteearila, o lactato de 2-octil dodecila, o triisosteearato de glicerina, o triglicerídeo caprílico / cáprico , o benzoato de alquila com C_{12-15} , óleos perfluorados e/ou organofluorados; ácidos graxos superiores tais como o ácido mirístico, o ácido palmítico, o ácido esteárico, o ácido beênico, o ácido oléico, o ácido linoléico, o
25 ácido linolênico, o ácido isoesteárico, álcoois graxos superiores tais como o cetanol, o álcool estearílico, o álcool oléico, os álcoois de Guerbet como o hexil decanol, o octil dodecanol. Os óleos utilizáveis de acordo com a presente invenção podem também ser óleos siliconados de tipo siloxanos lineares e

mais preferencialmente o hexametildissiloxano. Pode-se citar a título de exemplo o produto comercializado pela Dow Corning, o DC Fluid® 0,65cSt.

Os componentes da fase lipófila de acordo com a presente invenção são preferencialmente escolhidos entre o palmitato de isopropila, o
5 triglicerídeo caprílico /cáprico (Miglyol 812), o benzoato de alquila com C12-
C15 (Finsolv TN), o isononanoato de cetearila (Cetiol SN), o octil-dodecanol
(Eutanol G)

Tensoativos são também vantajosamente utilizados para obter uma emulsão estável. Eles são também de preferência utilizados para obter
10 emulsões muito finas, em particular no caso das emulsões múltiplas.

Os tensoativos (emulsionantes ou surfatantes) são substâncias naturais ou sintéticas formados de uma parte hidrófila ou polar e de uma parte lipófila ou apolar. São moléculas anfífilas uma vez que possuem dupla polaridade. Os tensoativos se caracterizam por seu HLB. Os tensoativos se
15 colocam na interface das fases hidrófila e lipófila. O valor do HLB do tensoativo orienta o sentido da emulsão.

De preferência, a composição na forma de emulsão de acordo com a presente invenção compreende pelo menos um tensoativo farmacológica ou cosmetologicamente aceitável que não interage com o
20 princípio ativo, presente de preferência na fase contínua da emulsão.

Assim, um ou mais tensoativo(s) de HLB elevado (15 -16, por exemplo) são incorporados na fase hidrófila da emulsão a fim de preparar uma emulsão O / A e podem contribuir para a solubilização do princípio ativo incorporado na fase hidrófila.

25 Da mesma forma, um ou mais tensoativos de HLB baixo (5-6) são incorporados na fase lipófila da emulsão a fim de preparar uma emulsão A / O e podem contribuir para a solubilização do princípio ativo na fase lipófila.

Os tensoativos utilizados na presente invenção devem ser

farmacologicamente ou cosmetologicamente aceitáveis e não devem interagir com o princípio ativo. Geralmente, os tensoativos são incorporados antes da emulsificação na fase destinada a formar a fase contínua da emulsão.

A título de exemplos não limitativos de tensoativos não iônicos de HLB elevado, podem-se citar os ésteres de glicerol, os ésteres de polioxietilenoglicol ou polioxipropilenoglicol, os ésteres de sacarose e de ácidos graxos, os ésteres de sorbitano polioxietilenados, os tensoativos com ligação éter óxido como os álcoois polioxietilenados ou polioxipropilenados.

De preferência, para a realização de emulsões de tipo óleo em água de acordo com a presente invenção, utilizam-se os ésteres de polioxietilenoglicol como o PEG 100-estearato (Arlacel® 165) ou os álcoois polioxietilenados como o Cetareth-20 (Eumulgin® B2).

A título de exemplos não limitativos de tensoativos não iônicos de HLB baixo, pode-se citar os ésteres de glicóis, os ésteres de sorbitano, os álcoois polioxietilenados.

De preferência, para a realização de emulsões de tipo água em óleo de acordo com a presente invenção, utilizam-se os ésteres de sorbitano como o laurato de sorbitano, o oleato de sorbitano, o estearato de sorbitano.

A título de exemplos não limitativos de tensoativos siliconados que permitem formular emulsões siliconadas, em particular água / silicone ou glicol / silicone, pode-se citar os tensoativos:

- de tipo polialquilas meticonas copolióis (polialquilas metilsiloxano oxialquilenados eventualmente reticulados) que contêm cadeias alquilas de C6 a C20, saturadas ou não, lineares ou ramificadas, uma unidade polioxietilenada de 1 a 50 OE (óxido de etileno) e/ou uma unidade polioxipropilenada de 1 a 50 OP (óxido de propileno) e

- de tipo polialquilas dimetilas metilsiloxano oxialquilenados que contêm: cadeias alquilas de 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.

Vantajosamente, serão, portanto utilizados como emulsionantes siliconados, os alquildimeticona copolióis tais como o Abil EM-90, ou a mistura
5 de dimeticona copoliol e ciclometicona, vendida pela Dow Corning com o nome 3235C 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, - Abil EM 97 da
10 Goldschmidt (Dimeticona copoliol & ciclometicona), o Wacker SPG 128 VP da Wacker (ciclometicona e octildimeticona metóxi glicosil), o Silwax WD-IS (Dimeticona copoliol iso-estearato). Poderão também ser utilizados emulsionantes siliconados não poliméricos como os mono ou polialquilésteres siloxanos, por exemplo o Silwax S de Lambent (Dimethiconol estearato), ou
15 ésteres de ácido alcoxilados carboxílicos como ps alquilésteres poliidroxiados de PEG, por exemplo o Arlacel P 135 da Uniqema (PEG-30 dipoliidroxiestearato).

A formulação das emulsões em uma composição farmacêutica ou cosmética utiliza as técnicas usuais conhecidas pelo técnico assunto, no
20 campo de a formulação e da galênica.

A composição de acordo com a presente invenção é de preferência apropriada para uma aplicação tópica na pele, os fâneros e/ou as mucosas. A composição compreende uma quantidade de princípio ativo suficiente para obter o efeito desejado.

25 Outros compostos podem ser adicionados para modular a penetração cutânea, para melhorá-la ou diminuí-la.

Entre esses compostos adicionais que modulam a penetração cutânea do princípio ativo, pode-se citar por exemplo os promotores de

absorção hidrófilos, os promotores de absorção lipófilos e os agentes que limitam a penetração cutânea retendo a molécula.

Entre os promotores de absorção hidrófilos, pode-se citar, por exemplo, o Propilenoglicol, o Transcutol, o DMSO, o etanol, a N-metil
5 pirrolidona, e de preferência o Propilenoglicol.

Entre os promotores de absorção lipófilos, pode-se citar, por exemplo, o ácido oléico, o oleil álcool, o oleil oleato, o oleil erucato, o óleo de macadâmia ou o alfa-bisabolol, os terpenos, a azona, e de preferência o ácido oléico.

10 Entre os agentes que limitam a penetração cutânea do princípio ativo, pode-se citar, por exemplo, os polietileneglicóis, e de preferência o PEG 400. Esses compostos, por sua estrutura em rede, são conhecidos por reter certas moléculas nessa rede e frear sua liberação da rede para o tecido alvo.

A presente invenção pode compreender ainda qualquer aditivo
15 habitualmente utilizado no campo cosmético ou farmacêutico, tais como agentes seqüestrantes, agentes molhantes, agentes de aderência, agentes de espalhamento, antioxidantes, filtros solares, conservantes, cargas, eletrólitos, umectantes, pigmentos, corantes, bases ou ácidos usuais, minerais ou orgânicos, óleos essenciais, ativos cosméticos, hidratantes, vitaminas, ácidos
20 graxos essenciais e/ou esfingolipídios

Evidentemente, esse ou esses eventuais compostos complementares, e/ou sua quantidade, são escolhidos de tal como que as propriedades vantajosas da emulsão não sejam, ou não sejam substancialmente, alteradas.

25

FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO

A presente invenção tem também por objeto um processo de fabricação de uma composição cosmética ou farmacêutica tal como descrita anteriormente.

Pode-se, porém, distinguir dois processos diferentes em função da sensibilidade do princípio ativo à temperatura. Por não sensível à temperatura, entende-se um princípio ativo que suporta temperaturas entre 40 e 80°C sem sofrer degradação física e/ou química.

PROCESSO A

No caso de um princípio ativo não sensível à temperatura, ele pode ser aquecido com os outros constituintes das diferentes fases. As etapas do processo são as seguintes:

- i) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente hidrófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C, a fim de obter uma fase hidrófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;
- ii) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente lipófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C, a fim de obter uma fase lipófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;
- iii) mistura da fase hidrófila obtida em i) com a fase lipófila obtida em ii).

De preferência, o processo compreende no fim da etapa ii) a adição de pelo menos outro composto lipófilo na referida fase lipófila.

O referido processo compreende assim nesse caso as seguintes etapas:

- i) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente hidrófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C, a fim de obter uma fase hidrófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;
- ii) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente lipófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C, a fim de obter uma fase ativa lipófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada, e a seguir mistura de essa fase ativa lipófila com pelo menos outro composto lipófilo, a fim de obter uma fase lipófila;

iii) mistura de pelo menos uma fase hidrófila obtida em i) com pelo menos uma fase lipófila obtida em ii).

Vantajosamente, o processo de acordo com a presente invenção compreende a adição de pelo menos um agente tensoativo de HLB apropriado durante a etapa i) ou a etapa ii). Um agente tensoativo de HLB elevado será introduzido na fase hidrófila, ao passo que agente tensoativo de HLB baixo será introduzido na fase lipófila.

Assim, de modo preferencial, o processo de preparação da composição de acordo com a presente invenção compreende as seguintes etapas:

1 - PREPARAÇÃO DA FASE HIDRÓFILA:

a) - Pesar a água e aquecer de preferência entre 60 e 80°C sob leve agitação.

b) - Adicionar o princípio ativo, o conservante, o agente quelante e o ajustador de pH e, se for o caso, o tensoativo de HLB elevado e agitar até solubilização completa desses compostos.

c) - Incorporar o agente espessante e agitar de preferência de 20 a 40 minutos a uma temperatura compreendida entre 60 e 80°C, de preferência à temperatura de 75°C.

d) - Adicionar a seguir o ou os agentes estabilizador(es) da emulsão e deixar sob agitação até solubilização completa.

2 - PREPARAÇÃO DA FASE LIPÓFILA:

a) - Pesar todos os constituintes da fase lipófila (com exceção do princípio ativo) e, no caso do tensoativo de HLB elevado não estar incorporado na fase hidrófila, o tensoativo de HLB baixo, e aquecer de preferência entre 60 e 80°C sob agitação, até obtenção de uma fase homogênea.

b) - O princípio ativo, em sua proporção destinado a essa fase, é a seguir adicionado à fase lipófila deixada sob agitação até sua solubilização

completa.

- Em um modo preferido do processo de acordo com a presente invenção, o princípio ativo é solubilizado previamente à realização da fase a) acima em um solvente lipófilo do princípio ativo, a fim de obter uma mistura que compreende o princípio ativo. A etapa b) consiste então em adicionar essa mistura que compreende o princípio ativo em sua proporção destinado a essa fase, à fase lipófila deixada sob agitação até sua solubilização completa.

3 - EMULSIFICAÇÃO:

- Verter a fase hidrófila na fase lipófila e emulsionar sob forte agitação durante um tempo compreendido entre 5 e 20 minutos de preferência durante 10 minutos.

PROCESSO B

No caso de um princípio ativo sensível à temperatura, o processo deverá ser modificado para evitar ao máximo de aquecer o princípio ativo a temperaturas superiores a 40°C. Quando forem necessárias etapas de aquecimento, por exemplo, a fim de tornar líquidos constituintes sólidos à temperatura ambiente, o tempo de contato do princípio ativo com a fase a temperatura superior a 40°C será reduzido ao mínimo. As etapas do processo são as seguintes:

- i) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente hidrófilo a uma temperatura inferior a 40°C, a fim de obter uma fase ativa hidrófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

- ii) preparo de uma fase não ativa hidrófila por aquecimento de pelo menos outro composto hidrófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C;

- iii) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente lipófilo a uma temperatura inferior a 40°C, a fim de obter uma fase lipófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

iv) mistura da fase não ativa hidrófila obtida em ii) com a fase lipófila obtida em iii) a uma temperatura de aproximadamente 50 a 60°C, a fim de obter uma emulsão;

5 v) resfriamento da emulsão obtida em iv), até uma temperatura de 30 a 45°C;

vi) mistura da referida emulsão obtida em v) com a referida fase ativa hidrófila obtida em i), a uma temperatura compreendida entre 30 e 45°C .

Vantajosamente, o processo de acordo com a presente invenção compreende a adição de pelo menos um agente tensoativo de HLB apropriado durante a etapa ii) (preparação da fase não ativa hidrófila) ou a etapa iii) (preparação da fase lipófila).

10

De preferência, o processo compreende as seguintes etapas:

i) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente hidrófilo a uma temperatura do inferior a 40°C, a fim de obter uma fase ativa hidrófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

15

ii) preparo de uma fase não ativa hidrófila por aquecimento de pelo menos outro composto hidrófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C;

iii) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente lipófilo a uma temperatura inferior a 40°C, a fim de obter uma fase ativa lipófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

20

iv) preparo de uma fase não ativa lipófila por aquecimento de pelo menos outro composto lipófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C;

25 v) resfriamento da fase não ativa lipófila obtida em iv) até uma temperatura de no máximo 40°C;

vi) mistura da fase não ativa lipófila resfriada obtida em v) com a fase ativa lipófila obtida em iii);

vii) mistura da fase não ativa hidrófila obtida em ii) com a fase lipófila obtida em vi) a uma temperatura de aproximadamente 50 a 60°C, a fim de obter uma emulsão;

5 viii) resfriamento da emulsão obtida em vii), até uma temperatura de 30 a 45°C;

ix) mistura da referida emulsão obtida em viii) com a referida fase ativa hidrófila obtida em i), a uma temperatura compreendida entre 30 e 45°C.

10 Vantajosamente, o processo de acordo com a presente invenção compreende a adição de pelo menos um agente tensoativo de HLB apropriado durante a etapa ii) (preparação da fase não ativa hidrófila) ou a etapa iv) (preparação da fase não ativa lipófila). Um agente tensoativo de HLB elevado será introduzido na fase hidrófila, ao passo que agente tensoativo de HLB baixo será introduzido na fase lipófila.

15 Assim, de modo preferencial, o processo de preparação da composição de acordo com a presente invenção compreende as seguintes etapas:

1 - PREPARAÇÃO DA FASE HIDRÓFILA:

20 a) - Pesar a água e aquecer de preferência entre 60 e 80°C sob leve agitação.

b) - Adicionar o conservante, o agente quelante e o ajustador de pH e, se for o caso, o tensoativo de HLB elevado, e agitar até solubilização completa desses compostos.

25 c) - Incorporar o agente espessante e agitar de preferência de 20 a 40 minutos a uma temperatura compreendida entre 60 e 80°C, de preferência à temperatura de 75°C.

d) - Adicionar a seguir o ou os agentes estabilizador(es) da emulsão e deixar sob agitação até solubilização completa.

e) - Além disso, solubilizar a proporção de princípio ativo

destinada à fase hidrófila em uma mistura glicol/antioxidante, a uma temperatura do inferior a 40°C, de preferência a temperatura ambiente.

2 - PREPARO DA FASE LIPÓFILA:

5 a) - Identificar os constituintes da fase lipófila que são líquidos à temperatura ambiente e os sólidos que precisam ser fundidos.

b) - Identificar pelo menos um dos constituintes da fase lipófila líquida à temperatura ambiente e solvente do princípio ativo e solubilizar nele o princípio ativo.

10 c) - Pesar todos os outros constituintes da fase lipófila e, no caso do tensoativo de HLB elevado não estar incorporado na fase hidrófila, o tensoativo de HLB baixo, e aquecer de preferência a uma temperatura necessária para fundir os constituintes sólidos, ou seja, a uma temperatura entre 60 e 80°C sob agitação, até obtenção de uma fase homogênea.

15 De preferência, deixar a temperatura da fase resfriar ao máximo antes da etapa seguinte.

20 d) - Adicionar a mistura ativo / ingrediente lipófilo a essa fase lipófila deixada sob agitação até obtenção de uma nova fase homogênea minimizando o tempo de contato do princípio ativo com a temperatura potencialmente elevada da fase lipófila. Proceder rapidamente à emulsificação e ao resfriamento seguinte.

3 - EMULSIFICAÇÃO:

25 a) - Verter a fase hidrófila obtida no fim da etapa d) da preparação da fase hidrófila, na fase lipófila e emulsionar sob forte agitação durante um tempo compreendido entre 5 e 20 minutos de preferência durante 10 minutos a uma temperatura de aproximadamente 50 a 60°C.

b) - Resfriar lentamente mantendo a emulsão sob agitação moderada.

c) - A uma temperatura compreendida entre 30 e 45°C e de

preferência por volta de 35-40°C, incorporar o princípio ativo destinado à fase hidrófila e previamente solubilizado na mistura glicol / antioxidante, (etapa (e) da preparação da fase hidrófila) na emulsão e manter a agitação até que a emulsão volte à temperatura ambiente.

5 No texto acima, a agitação das soluções ou das emulsões de acordo com a presente descrição pode ser realizada com aparelhos convencionais, tais como, por exemplo, um aparelho Rayneri.

Por agitação leve de acordo com a presente invenção, entende-se uma agitação obtida a partir de um aparelho Rayneri, de um valor inferior a 300 rpm.

10 Por agitação moderada de acordo com a presente invenção, entende-se uma agitação obtida a partir de um aparelho Rayneri, compreendida entre 301 e 700 rpm.

Por agitação forte de acordo com a presente invenção, entende-se uma agitação obtida a partir de um aparelho Rayneri, compreendida entre
15 701 e 1500 rpm.

Por temperatura ambiente, entende-se uma temperatura compreendida entre 20 e 30°C, de preferência compreendida entre 23 e 27°C, preferencialmente uma temperatura igual a 25°C.

De acordo com um modo de realização particularmente preferido,
20 a composição preparada de acordo com o processo da presente invenção é uma emulsão de tipo óleo em água O/A, em outras palavras, uma emulsão na qual a referida primeira fase de acordo com a descrição é uma fase lipófila dispersada em uma segunda fase contínua, hidrófila.

APLICAÇÕES COSMÉTICAS OU FARMACÊUTICAS

25 As composições de acordo com a presente invenção podem ser utilizadas para uma aplicação farmacêutica ou cosmética. Elas se apresentam de preferência em uma forma apropriada para uso tópico, por exemplo, na forma de creme, espuma, spray, aerossol ou qualquer forma de administração

compatível com a formulação reivindicada.

De preferência, a composição de acordo com a presente invenção contém vitamina D ou um derivado de vitamina D e é aplicável e, dermatologia, por exemplo, nas aplicações indicadas a seguir de preferência no tratamento da psoríase.

Essa composição é particularmente apropriada:

1) para tratar as afecções dermatológicas ligadas a um distúrbio da diferenciação ou da proliferação dos queratinócitos ou dos sebócitos, em particular para tratar as acnes vulgares, comedonianas, polimorfas, rosáceas, as acnes nodulocísticas, a acne conglobata, as acne senis, as acne secundárias tais como a acne solar, medicamentosa ou profissional;

2) para tratar distúrbios da queratinização, sobretudo as ictioses, os estados ictiosiformes, a doença de Darrier, as queratodermias palmoplantares, as leucoplasias e os estados leucosiformes, o líquen cutâneo ou mucoso (bucal);

3) para tratar outras afecções dermatológicas ligadas a um distúrbio da queratinização com um componente inflamatório e/ou imunoalérgico e, e em particular, todas as formas de psoríase, seja ela cutânea, mucosa ou ungueal, e mesmo o reumatismo psoriático, ou a atopia cutânea, como o eczema ou a atopia respiratória ou ainda a hipertrofia gengival;

4) para tratar certas afecções inflamatórias cutâneas que não apresentam distúrbios da queratinização, tais como o eczema atópico e as alergias de contato.

5) para tratar todas as proliferações dérmicas ou epidérmicas sejam elas benignas ou malignas, sejam elas ou não de origem viral como as verrugas vulgares, as verrugas planas e a epidermodisplasia verruciforme, as papilomatoses orais ou floridas, o linfoma T, e as proliferações que podem ser

induzidas pelos ultravioletas, especialmente no caso dos epitelioma baso e espinocelulares;

6) para tratar outros distúrbios dermatológicos tais como as dermatoses bolhosas e as doenças do colágeno;

5 7) para prevenir ou tratar os sinais de envelhecimento da pele, seja ele fotoinduzido ou cronológico ou para reduzir as pigmentações e as queratoses actínicas, ou quaisquer patologias cutâneas associadas ao envelhecimento cronológico ou actínico;

10 8) para prevenir ou tratar os distúrbios da cicatrização ou para prevenir e reparar as estrias;

9) para combater os distúrbios da função sebácea tais como a hiper-seborréia da acne, a hiper-seborréia simple ou ainda o eczema seborréico;

15 10) para tratar certos distúrbios oftalmológicos, em particular as corneopatias;

20 11) para o tratamento ou a prevenção dos estados cancerosos ou pré-cancerosos de cânceres cutâneos ou não que apresentam ou podem ser induzidos para apresentar receptores de vitamina D, tais como, mas sem limitação, o câncer de seio, a leucemia, as síndromes mielodisplásicas e os linformas, os carcinomas das células no epitélio malpíngioe os cânceres gastrointestinais, os melanomas, e o osteossarcoma;

12) para tratar de afecções inflamatórias tais como a artrite ou a poliartrite reumatóide;

25 13) para o tratamento de qualquer afecção de origem viral no nível cutâneo ou geral;

14) para a prevenção da alopecia de diferentes origens, em particular a alopecia devida à quimioterapia ou às radiações;

15) para o tratamento de afecções dermatológicas uo gerais com

componente imunológico;

16) para o tratamento de afecções imunológicas, tais como as doenças auto-imunes (como, mas sem limitação, o diabetes açúcarado de tipo 1, a esclerose em placas, o lúpus e as afecções de tipo lúpus, a asma, a glomerulonefrite, etc), disfunções seletivas de tipo imunológico (de tipo AIDS) e a prevenção da rejeição imune, como as rejeições de enxertos (por exemplo o rim, o coração, a medula óssea, o fígado, as ilhotas pancreáticas ou todo o pâncreas, a pele, etc.) ou a prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro;

17) para o tratamento de afecções endócrinas que podem ser tratadas por análogos de vitamina D tais como os que modulam vantajosamente a secreção hormonal, por exemplo, por aumento da secreção de insulina ou a supressão seletiva da secreção do hormônio paratireodiano (por exemplo na insuficiência renal crônica e na hiperparoidia secundária);

18) para o tratamento de afecções caracterizadas por uma gestão anormal do cálcio intracelular; e

19) para o tratamento e ou a prevenção das carências de vitamina D e de outras afecções da homeóstase dos minerais tais como no plasma e nos ossos, tais como o raquidismo, a osteomalácia, a osteoporose, e em particular no caso das mulheres menopáusicas, a osteodistrofia renal, os distúrbios da função paratireodiana.

Um objeto particular da presente invenção é portanto uma emulsão que compreende uma fase hidrófila e uma fase lipófila, da vitamina D ou um análogo ou um derivado de vitamina D, ou seja, de preferência o (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis- hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol que está presente e na forma solubilizada em cada uma dessas fases.

Um objeto da presente invenção trata mais particularmente de uma emulsão que compreende uma fase glicólica ou hidroglicólica e uma fase

lipófila, e (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol está presente na forma solubilizada em cada uma dessas fases.

Outro objeto da presente invenção é uma composição farmacêutica ou cosmética para uso tópico que compreende essa emulsão.

5 Outro objeto da presente invenção é o uso de uma composição tal como definida acima, em particular uma emulsão, para o preparo de um medicamento destinado ao tratamento dos distúrbios cutâneos, em particular a psoríase.

10 De fato, a vitamina D e seus análogos ou derivados limitam a produção excessiva de células cutâneas nas superfícies afetadas e possuem vantagens comprovadas para o tratamento dessa afecção que se caracteriza em particular pela presença de lesões espessas, escamosas e secas.

Os exemplos a seguir permitem ilustrar a presente invenção, sem, todavia limitar seu alcance.

15 Nos exemplos 1 e 2, as quantidades dos constituintes que entram na composição das formulações são expressas em porcentagem em peso em relação ao peso total da composição.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

20 PROCESSO DE FABRICAÇÃO UTILIZÁVEL PARA OS EXEMPLOS 2 OU 3)

1 - PREPARAÇÃO DA FASE HIDRÓFILA:

- Pesar a água e aquecer a 75°C, sob leve agitação.

- Adicionar o EDTA, o hidrogenofosfato de sódio e o metilparabeno e agitar moderadamente até solubilização completa.

25 Incorporar o Veegum K e agitar moderadamente durante 30 minutos, a 75°C.

Adicionar a seguir o Keltrol T e deixar sob agitação até solubilização completa.

2 - PREPARAÇÃO DA FASE LIPOFILA:

- Pesar todos os constituintes da fase lipófila (com exceção do (4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol) e aquecer a 75° C sob agitação moderada, até obtenção de uma fase homogênea.

- Adicionar o (4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol destinado a essa fase e deixar sob agitação até solubilização completa.

3 - EMULSIFICAÇÃO:

- Verter a fase hidrófila na fase lipófila e emulsionar sob forte agitação (1200 rpm) durante 10 minutos a uma temperatura de aproximadamente 60°C.

- Resfriar lentamente mantendo a agitação moderada a 700 rpm

- Por volta de 35-40°C, incorporar o (4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol previamente solubilizado na mistura glicol / BHA, na emulsão e manter a agitação até que a emulsão a volte à temperatura ambiente.

EXEMPLO 2

EMULSÃO O / A

Ingredientes Denominação INCI	Denominação comercial	Função na emulsão	
Fase LIPÓFILA			%
Ceteareth-20	Eumulgin B2	Tensoativo	3,75
Estearato de Glicerila	Cutine GMS-V	Fator de consistência	6,25
Triglicerídeo Caprílico / Cáprico	Miglyol 812	Emoliente solvente do princípio ativo	15
Palmitato de isopropila	Crodamol IPP	Emoliente solvente do princípio	10

Ingredientes Denominação INCI	Denominação comercial	Função na emulsão	
Vaselina	Vaseline Vara 5718	Agente oclusivo	3
Dimeticona	Silicone DC 200, 350 cs	Agente de espalhamento	1
Propilparabeno: Paraidroxibenzoato de propila	Propyl paraben	Conservante	0,05
benzoato de alquila com C ₁₂ - C ₁₅	Tegosoft TM	Emoliente solvente do princípio ativo	12
Tocoferol	DL-alpha tocopherol	Agente antioxidante	0,04
(4E,6E)-7-[3-(3,4-bis- hidroximetil-benzilóxi)-fenil]- 3-etil-nona-4,6-dien-3-ol	(4E,6E)-7-[3-(3,4-bis- hidroximetil-benzilóxi)- fenil]-3-etil-nona-4,6- dien-3-ol	Princípio ativo	0,1
Fase HIDRÓFILA			
Goma Xantano	Keltrol T	Espessante / Estabilizante	0,22
Metilparabeno	Metil parabeno	Conservante	0,2
Silicato de Magnésio Alumínio	Veegum K	Espessante / Estabilizante	0,8
Poli etileno glicol 400	PEG 400	Solvente do princípio ativo	20
BHA Butil-hidroxianisol	BHA	Agente antioxidante	0,01
Disodium EDTA	EDTA 2Na	Agente quelante	0,01
Disodium hidrogenofosfato diidrato	Na ₂ HPO ₄ , 2H ₂ O	Ajustador de pH	0,4
Água purificada	Água purificada	Solvente	Qs 100
(4E,6E)-7-[3-(3,4-bis- hidroximetil-benzilóxi)-fenil]- 3-etil-nona-4,6-dien-3-ol	(4E,6E)-7-[3-(3,4-bis- hidroximetil-benzilóxi)- fenil]-3-etil-nona-4,6- dien-3-ol	Princípio ativo	0,2

EXEMPLO 3**EMULSÃO O/A**

Ingredientes Denominação INCI	Denominação comercial	Função na emulsão	
Fase LIPÓFILA			%
Cetearet-20	Eumulgin B2	Tensoativo	3,75
Estearato de Glicerila	Cutine GMS-V	Fator de consistência	6,25
Triglicerídeo Caprílico / Cáprico	Miglyol 812	Emoliente solvente do princípio ativo	15
Palmitato de isopropila	Crodamol IPP	Emoliente solvente do princípio	10
Vaselina	Vaseline Vara 5718	Agente oclusivo	3
Dimeticona	Silicone DC 200, 350 cs	Agente de espalhamento	1
Propilparabeno: Paraidroxibenzoato de propila	Propyl paraben	Conservante	0,05
benzoato de alquila com C ₁₂ -C ₁₅	Tegosoft TM	Emoliente solvente do princípio ativo	12
BHT: Butil-hidroxitolueno	BHT	Agente antioxidante	0,04
(4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol	(4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol	Princípio ativo	0,2
Fase HIDRÓFILA			
Goma Xantano	Keltrol T	Espessante / Estabilizante	0,22

Ingredientes Denominação INCI	Denominação comercial	Função na emulsão	
Metilparabeno: Paraidroxibenzoato de Metila	Metil parabeno	Conservante	0,2
Silicato de Magnésio Alumínio	Veegum K	Espessante / Estabilizante	0,8
Propileno glicol	Propilenoglicol	Solvente do princípio ativo	20
BHA Butil-hidroxianisol	BHA	Agente antioxidante	0,01
Hidroxipropil metilcelulose	Metocel	Espessante / Estabilizador	0,2
Água purificada	Água purificada	Solvente	qs 100
(4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroximetil- benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien- 3-ol	(4E,6E)-7-[3-(3,4- bis-hidroximetil- benzilóxi)-fenil]-3- etil-nona-4,6-dien- 3-ol	Princípio ativo	0,1

Os exemplos citados acima ilustram o interesse da solubilização mista.

De fato, a preparação de uma emulsão a 0,3 % de (4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol tornou-se possível unicamente graças a uma solubilização mista da molécula: uma fração

na fase hidrófila e uma fração na fase lipófila.

Ensaio de solubilização do (4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol de fase única (na fase hidrófila ou na fase lipófila) não permitiram obter uma emulsão fisicamente estável ao longo do tempo; fenômenos de crescimento cristalino do (4E,6E)-7-[3-(3,4-bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol apareceram a partir do primeiro mês de armazenamento a 4°C.

Em compensação, a solubilização mista permitiu boa estabilidade física da emulsão e a ausência de crescimento cristalino após 3 meses de armazenamento a 4°C.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA, caracterizada pelo fato de que compreende:

- pelo menos uma fase hidrófila,
5 - pelo menos uma fase lipófila, que compreende pelo menos um solvente lipófilo,

- e pelo menos um princípio ativo,
em que o logaritmo do coeficiente de partilha do princípio ativo está compreendido entre 2 e 6, e em que o princípio ativo está presente na
10 forma solubilizada em pelo menos uma fase hidrófila e pelo menos no solvente lipófilo da fase lipófila.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato da referida fase hidrófila compreender o princípio ativo solubilizado em pelo menos um solvente hidrófilo, e pelo menos outro
15 composto hidrófilo.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato da composição ser uma emulsão.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende uma fase hidrófila e uma fase lipófila.

20 5. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de pelo menos uma fase hidrófila ser uma fase glicólica ou hidroglicólica.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é escolhido do grupo
25 constituído por agentes antiinflamatórios esteroidais, antifúngicos, antiparasitários, moduladores dos receptores nucleares e esteróides sexuais.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é um corticosteróide.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é um retinóide.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é um derivado da vitamina D.

5 10. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é o (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-benzilóxi)-fenil]-3-etil-nona- 4,6-dien-3-ol.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que compreende ainda pelo menos um
10 tensoativo farmacológica ou cosmetologicamente aceitável.

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que está em uma forma apropriada para uso tópico.

13. USO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida em uma
15 das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser para o preparo de um medicamento destinado ao tratamento da psoríase.

14. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida nas reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

20 (i) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente hidrófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C, a fim de obter uma fase hidrófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

(ii) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente lipófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C, a fim de obter uma
25 fase lipófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

(iii) mistura da fase hidrófila obtida em (i) com a fase lipófila obtida em (ii).

15. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 14,

caracterizado pelo fato de compreender no fim da etapa (ii) a adição de pelo menos outro composto lipófilo na referida fase lipófila.

16. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de menos um agente tensoativo de HLB apropriado ser
5 adicionado durante a etapa (i) ou a etapa (ii).

17. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida nas reivindicações 2 a 12, caracterizado pelo fato de compreender as seguintes etapas:

(i) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente
10 hidrófilo a uma temperatura inferior a 40°C, a fim de obter uma fase ativa hidrófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

(ii) preparo de uma fase não ativa hidrófila por aquecimento de pelo menos outro composto hidrófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C;

15 (iii) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente lipófilo a uma temperatura inferior a 40°C, a fim de obter uma fase lipófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

(iv) mistura da fase não ativa hidrófila obtida em (ii) com a fase lipófila obtida em (iii) a uma temperatura de aproximadamente 50 a 60°C, a fim
20 de obter uma emulsão;

(v) resfriamento da emulsão obtida em (iv), até uma temperatura de 30 a 45°C;

(vi) mistura da referida emulsão obtida em (v) com a referida fase ativa hidrófila obtida em (i), a uma temperatura compreendida entre 30 e 45°C.

25 18. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida nas reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de compreender as seguintes etapas:

(i) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente

hidrófilo a uma temperatura inferior a 40°C, a fim de obter uma fase ativa hidrófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

(ii) preparo de uma fase não ativa hidrófila por aquecimento de pelo menos outro composto hidrófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C;

(iii) mistura do referido princípio ativo com pelo menos um solvente lipófilo a uma temperatura inferior a 40°C, a fim de obter uma fase ativa lipófila na qual o princípio ativo está presente na forma solubilizada;

(iv) preparo de uma fase não ativa lipófila por aquecimento de pelo menos outro composto lipófilo a uma temperatura compreendida entre 40 e 80°C;

(v) resfriamento da fase não ativa lipófila obtida em (iv) até uma temperatura de no máximo 40°C;

(vi) mistura de pelo menos uma fase não ativa lipófila resfriada obtida em (v) com a fase ativa lipófila obtida em (iii);

(vii) mistura da fase não ativa hidrófila obtida em (ii) com a fase lipófila obtida em (vi) a uma temperatura de aproximadamente 50 a 60°C, a fim de obter uma emulsão;

(viii) resfriamento da emulsão obtida em (vii), até uma temperatura de 30 a 45°C;

(ix) mistura da referida emulsão obtida em (viii) com a referida fase ativa hidrófila obtida em (i), a uma temperatura compreendida entre 30 e 45°C .

19. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de menos um agente tensoativo de HLB apropriado ser adicionado durante a etapa (ii) ou a etapa (iv).

RESUMO**“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA, USO DE UMA
COMPOSIÇÃO E PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO”**

5 A presente invenção trata de uma composição farmacêutica ou
cosmética que compreende pelo menos uma fase hidrófila, pelo menos uma
fase lipófila e pelo menos um princípio ativo, que está presente em forma
solubilizada em cada uma dessas fases. A presente invenção trata também do
processo de fabricação dessa composição.