



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0314882-3 B1**

**(22) Data do Depósito:** 24/10/2003

**(45) Data de Concessão:** 02/01/2018



**(54) Título:** PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO TÓPICA CONTENDO ACETONIDA DE FLUOCINOLONA, HIDROQUINONA E TRETINONINA PARA APLICAÇÃO TÓPICA E COMPOSIÇÃO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/05; A61K 31/203; A61K 31/58; A61K 8/34; A61K 8/35; A61K 8/63; A61K 8/67; A61K 8/69; A61K 9/06; A61P 17/00; A61Q 19/02

**(30) Prioridade Unionista:** 25/10/2002 US 10/280,483

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

**(72) Inventor(es):** NANCY PUGLIA; ROSARIO RAMIREZ; JERRY ROTH

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO TÓPICA CONTENDO ACETONIDA DE FLUOCINOLONA, HIDROQUINONA E TRETINONINA PARA APLICAÇÃO TÓPICA E COMPOSIÇÃO"**.

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se de modo geral a um método para preparar uma composição para tratamento de pele medicada.

Antecedentes da Invenção

10 Melasma ou cloasma é uma condição pigmentar comum que afeta essencialmente as mulheres em seus anos reprodutivos. Aparecem manchas escuras, matizadas (hiperpigmentadas) sobre a face e o pescoço, especialmente sobre as bochechas e a testa. O melasma é geralmente provocado por atividade hormonal que é consequência da gravidez ou de pílulas de controle da natalidade. Portanto, a condição é conhecida como a  
15 "máscara da gravidez". A condição ocorre quando excesso de melanina é depositado nas células da epiderme e da derme. O melasma pode persistir por longos períodos de tempo e freqüentemente retorna com gravidezes subseqüentes. A condição é menos comum entre os homens, os quais são responsáveis por cerca de 10 % de todos os casos.

20 A terapia de rotina envolve despigmentação, ou branqueamento, das áreas afetadas da pele, o uso de protetores solares, e a evitação da luz do sol. Hidroquinona é o agente de despigmentação tópica mais popular. São muito eficazes concentrações de 5% a 10% de hidroquinona, mas podem ser irritantes. A estabilidade química das formulações de hidroquinona é importante  
25 porque a hidroquinona é facilmente oxidada e perde a potência. O agente usado mais comumente geralmente envolve uma duração da terapia de 16 semanas a 20 semanas, e algumas terapias podem durar ainda mais tempo. A tretinoina (Retin-A) é outra terapia amplamente usada para o melasma.

Não obstante, persiste a necessidade na técnica de uma abordagem  
30 terapêutica que conteria vários medicamentos para o tratamento do melasma em uma única composição. Além disso, seria útil ter um veículo terapêutico, tal como um creme, que facilitaria a penetração dos medicamentos na pele.

A patente U.S. Nº 5.538.737 descreve um método para preparar uma emulsão de água-em-óleo contendo um sal farmaceuticamente aceitável de um antagonista de  $H_2$ . As etapas incluem dissolver o sal farmaceuticamente aceitável em um meio aquoso para formar uma porção de água; combinando a porção de água com uma porção de óleo, compreendendo um óleo comestível compreendendo um éster ou éster misto de glicerol e um agente emulsificante para formar uma matriz de porção de água e porção de óleo; em seguida emulsificar a matriz para formar a emulsão de água-em-óleo.

10 A patente U.S. Nº 5.656.672 descrece um processo para preparar uma emulsão de água-em-óleo com retinal como o ingrediente ativo. A emulsão contém uma fase de óleo incluindo no mínimo um solvente orgânico para retinal (tal como álcoois graxos alifáticos) e aditivos lipofílicos opcionais; uma fase aquosa contendo água e aditivos hidrofílicos opcionais; e um agente para emulsificar a fase aquosa na fase de óleo. A fase de óleo e a fase aquosa são preparadas de modo independente, e a fase aquosa é incorporada na fase de óleo, com subsequente adição de uma fase contendo retinol e seu solvente.

20 A patente U.S. No, 5.660.837 descreve um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica sob a forma de uma emulsão de óleo-em-água. As etapas do processo incluem adicionar a droga tensoativa estabilizante de emulsão e um tensoativo convencional ótimo a um sistema bifásico de óleo-em-água em temperatura ambiente; permitir que a droga tensoativa estabilizante de emulsão equilibre em uma interface; adicionar um agente dando isotonicidade à formulação final, e homogeneizar por meio de técnica de alta pressão.

25 A patente U.S. Nº 5.976.555 descreve composições para tratamento da pele. Uma base de emulsão óleo-em-água contém retinóides; álcool cetearílico e cetearil glucosídeo ou uma mistura de alguns éteres de polietileno glicol de álcool estearílico; álcool cetílico, álcool estearílico e misturas dos mesmos; um óleo leve, absorvível a seco; e óleos emolientes essenciais, ou ceras.

A patente U.S. Nº 6.080.393 descreve uma composição para tratamento da pele compreendendo uma emulsão óleo-em-água com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um retinóide; em que a fase de óleo compreendendo um ou mais óleos, e uma quantidade eficaz de no mínimo  
5 um antioxidante solúvel em óleo; e em que a composição compreende um corticosteróide.

Não obstante, persiste a necessidade na técnica de um método para preparar uma base de creme mais suave para a aplicação de de agentes terapêuticos para o tratamento de melasma, o qual facilitará a penetra-  
10 ção dos medicamentos na pele.

#### Sumário da Invenção

A invenção proporciona uma base de creme para a aplicação tópica de produtos terapêuticos para tratamento da pele e a um processo para preparar a base do creme.

15 O processo para preparar a base de creme acarreta (a) misturar os compostos hidrofílicos com água para formar uma fase aquosa; (b) misturar os compostos hidrofóbicos para formar uma fase hidrofóbica (não-aquosa ou cera); em seguida (c) misturar as fases hidrofílica e hidrofóbica uma com a outra para formar uma mistura bifásica; e finalmente (d) adicionar um e-  
20 mulsificante à mistura bifásica para formar a emulsão. Misturando o emulsificante depois das fases aquosa e não-aquosa terem sido misturadas, o resultado é um creme de textura mais lisa que desaparece na aplicação na pele, comparado com cremes preparados por processos onde o emulsificante é adicionado às fases aquosas ou não-aquosa mais cedo no processo. Como  
25 o emulsificante é adicionado como a etapa final, é necessária menos cera para preparar o creme, resultando em um creme hidrofílico "mais diluído" que desaparece mais rápido quando aplicado na pele, comparado com cremes preparados por processos onde o emulsificante é adicionado às fases aquosa ou não-aquosa mais cedo no processo.

30 A base de creme preparada por meio do método de interesse pode ser um veículo para qualquer um de uma variedade de agentes farmacologicamente ativos para aplicação dermatológica. Por exemplo, agentes

ativos antiacne, anticancerígenos, antibióticos, antiinflamatórios, hormônio, antifúngicos e analgésicos podem ser incorporados em uma base de creme de interesse.

5 Em uma modalidade específica, uma base de creme de interesse se compreende um esteróide.

Em outra modalidade, uma base de creme de interesse compreende um agente queratolítico.

Em ainda outra modalidade específica, uma base de creme de interesse compreende um agente de despigmentação.

10 Em outra modalidade, uma base de creme de interesse compreende um ou mais dentre um esteróide, um agente ceratolítico e um agente de despigmentação.

Um exemplo de um esteróide é fluocinolona, tal como acetonida de fluocinolona, de um agente ceratolítico é tretinoína e de um agente de  
15 despigmentação é hidroquinona.

Em uma modalidade mais específica, a invenção também proporciona um creme, o qual inclui os ingredientes ativos hidroxitolueno butilado, álcool cetílico, ácido cítrico, glicerina, estearato de glicerila, silicato de alumínio de magnésio, metil gluceth-10, metil parabeno, estearato de PEG-  
20 100, propil parabeno, água purificada, metabissulfito de sódio, ácido esteárico e álcool estearílico.

Em uma modalidade particular, o creme é um veículo que contém como um ingrediente ativo, acetonida de fluocinolona, hidroquinona, tretinoína e combinações dos mesmos. Por exemplo, o creme pode ser TRI-  
25 LUMA® Creme, o qual é o primeiro produto aprovado para combinar o agente de despigmentação de rotina, hidroquinona, com tretinoína e um esteróide tópico de baixa potência que pode ser aplicado como uma única preparação. A duração da terapia recomendada para TRI-LUMA® Creme é de 8 semanas, e foram vistos resultados significantes depois das 4 primeiras semanas  
30 de tratamento. Outra vantagem do processo da invenção é que controlando a temperatura na qual os componentes, inclusive a hidroquinona, são adicionados, o creme não fica escuro, resultando em um produto de cor mais

agradável.

#### Descrição Detalhada da Invenção

5 Cremes são emulsões de componentes hidrofílicos e lipofílicos (hidrofóbicos). De modo geral, um emulsificante ou agente tensoativo é incluído para reforçar a mistura dos reagentes resultando em uma emulsão estável.

Os vários compostos que compreendem um veículo inerte são conhecidos de modo geral na técnica. Por "inerte" se indica não tendo uma atividade farmacológica. Exemplos típicos de compostos inertes compreendendo uma base de creme incluem álcool cetílico, lanolina, glicerina, etanol, metil parabeno, óxido de zinco, dióxido de titânio, ácido benzóico, carboximetilcelulose, dimetilsulfóxido, polietileno glicol, petróleo, ácido cítrico e ácido esteárico.

15 A presente invenção se refere a um método para preparar uma base de creme como um veículo para um ou mais agentes farmacologicamente ativos para aplicações dermatológicas. O método de interesse compreende uma ordem de adição particular e a mistura dos ingredientes de um creme. Os ingredientes hidrofílicos, inclusive água, são misturados. Pode ser usado aquecimento para facilitar a dissolução e a solubilidade para produzir uma solução. Os ingredientes lipofílicos ou hidrofílicos são misturados separadamente. Pode ser usado aquecimento para facilitar a mistura e a homogeneização.

25 A solução hidrofílica e a solução lipofílica são em seguida misturadas e combinadas. Um ou mais agentes farmacologicamente ativos são em seguida adicionados à mistura combinada. Em seguida, um ou mais emulsificantes são adicionados e toda a mistura é combinada para produzir um creme dermatológico de interesse.

30 As temperaturas para aquecer as soluções hidrofóbicas e hidrofílicas é a suficiente para facilitar a obtenção de uma solução homogênea. De modo geral, é preferencial uma temperatura elevada menor com maior tempo de mistura. A temperatura também pode ser limitada pelas propriedades de qualquer um dos ingredientes individuais da mesma. De modo

geral, a temperatura não excede cerca de 100 °C. Preferencialmente, a temperatura não excede cerca de 90 °C ou cerca de 80 °C ou cerca de 70 °C ou cerca de 60 °C. De modo geral, a temperatura de aquecimento não precisa ser exata, no mínimo dentro da precisão dos meios de medição de temperatura de rotina.

As soluções hidrofóbicas e hidrofílicas não precisam ser aquecidas até a mesma temperatura. Ter a mesma temperatura facilita a mistura das duas soluções. Se as soluções estiverem em temperaturas diferentes, a solução mais quente é resfriada até a temperatura da solução mais fria antes de misturar.

A mistura combinada opcionalmente pode ser resfriada antes de misturar no um ou mais agente ou agentes farmacologicamente ativos. As propriedades físicas dos agentes ativos pode ditar a necessidade de resfriamento.

Depois desta etapa e de misturar, são adicionados um ou mais emulsificantes. A mistura é muito bem combinada para produzir um creme de interesse. Caso elevada, a temperatura pode ser reduzida durante a mistura.

Quanto aos ingredientes lipofílicos, conforme de conhecimento na técnica, os óleos podem ser derivados de animais, plantas, nozes, petróleo e etc. Os derivados de animais, sementes de plantas e nozes são semelhantes a gorduras e conseqüentemente, podem conter um número significativo de grupamentos de ácido polar e/ou éster. Alternativamente, óleos derivados de petróleo são geralmente hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos que são essencialmente livres de substituição polar.

Produtos à base de óleo os quais podem ser usados incluem hidrocarbonetos ou gorduras minerais obtidos por meio da destilação de petróleo (vaselina); óleos vegetais e triglicerídeos líquidos; gorduras animais ou triglicerídeos sólidos, naturais; e ceras ou éteres sólidos de ácidos graxos, tais como ácido esteárico e ácido palmítico, e álcoois orgânicos. Lanolina ou gorduras de lã preparadas de ácidos graxos e ésteres de colesterol; e álcoois cetílicos e estearílicos, os quais são álcoois sólidos obtidos por hidrogenação.

nação de seus ácidos respectivos também são convenientes. Compostos anfotéricos tais como sabões ou sais de ácidos graxos que podem ser ácidos ou básicos dependendo se o grupamento lipofílico é aniônico ou catiônico, álcoois sulfatados os quais são substâncias semi-sintéticas e agentes tensoativos sintéticos são conhecidos na técnica e também podem ser usados. Glicerina é obtida de gorduras e, devido à hidrofobicidade das mesmas, tem a propriedade de extrair água da superfície da mucosa ou pele desnudada. A glicerina não prejudica pele intacta devido a ter propriedades hidrofílicas, e ser um útil umectante.

Outros materiais que podem ser usados em uma preparação tópica de interesse incluem líquidos álcoois, glicóis líquidos, polialquilenoglicóis líquidos, ésteres líquidos, amidas líquidas, hidrosilatos protéicos líquidos, hidrosilatos protéicos alquilados líquidos, lanolina líquida e derivados de lanolina e outros materiais semelhantes. Exemplos particulares incluem álcoois monoídricos e poliídricos, por exemplo, etanol, isopropanol, glicerol, sorbitol, 2-metoxietanol, dietileno glicol, etileno glicol, hexileno glicol, manitol, álcool cetílico e propileno glicol; éteres tais como éter dietílico ou dipropílico; polietileno glicóis e metoxipolioxietilenos; carboceras tendo pesos moleculares variando a partir de 200 até 20.000; polioxietileno gliceróis; polioxietileno; sorbitóis; e estearoil diacetina.

Os veículos tópicos freqüentemente incluem tanto um álcool e água de modo a conciliar componentes lipofílicos e hidrofílicos. Outros ingredientes incluem tampões, tais como hidróxido de sódio, citrato de sódio ou tetrassódio EDTA; excipientes; fragrâncias tais como mentol; opacificantes tais como óxido de zinco, silicato de alumínio de magnésio e dióxido de titânio; conservantes tais como álcool diclorobenzílico, ácido benzóico, metilparabeno e fenil carbinol; antioxidantes; agentes gelificantes tais como petrolato e cera mineral; agentes espessantes tais como carboximetilcelulose; estabilizantes; tensoativos; emolientes; agentes corantes e semelhantes.

Além disso, o veículo tópico pode incluir um reforçador da penetração definido como um material que aumenta a permeabilidade da pele para um ou mais agentes ativos de modo a permitir a liberação cutânea de

um agente farmacologicamente ativo. Vários compostos para reforçar a permeabilidade da pele são conhecidos na técnica. Por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetil formamida (DMF) e N,N-dimetilacetamida (DMA), decilmetilsulfóxido, monolaurato de polietileno glicol e as azacicloheptan-2-onas 1-substituídas.

Podem ser usados uma série de diferentes emulsificantes ou tensoativos para preparar uma preparação tópica de interesse. Exemplos não-limitantes de tensoativos anfotéricos úteis nas composições da presente invenção são descritos em McCutcheon's, "Detergents and Emulsifiers", North American edition (1986) e McCutcheon's, "Functional Materials", North American edition (1992); ambos os quais são incorporados por meio de referência a este relatório em sua totalidade. Tensoativos que podem ser usados são as betaínas, sultaínas e hidroxisultaínas. Exemplos de betaínas incluem as betaínas de alquila superior, tais como coco dimetil carboximetil betaína, lauril dimetil carboximetil betaína, lauril dimetil alfacarboxietil betaína, cetil dimetil carboximetil betaína, cetil dimetil betaína, lauril bis-(2-hidroxietil) carboximetil betaína, esteril bis-(2-hidroxipropil) carboximetil betaína, oleil dimetil gamma-carboxipropil betaína, lauril bis-(2-hidroxipropil) alfa carboxietil betaína, coco dimetil sulfopropil betaína, estearil dimetil sulfopropil betaína, estearil betaína, lauril dimetil sulfoetil betaína, lauril bis-(2-hidroxietil) sulfopropil betaína, amido betaínas, amido sulfo betaínas, oleil betaína e cocamidopropil betaína. Exemplos de sultaínas e hidroxisultaínas incluem cocamidopropil hidroxisultaína. Exemplos de outros tensoativos anfotéricos são alquiliminoacetatos, iminodialcanoatos e aminoalcanoatos.

Exemplos de tensoativos aniônicos também são descritos em McCutcheon's, "Detergents and Emmulsifiers", North American edition (1986) e McCutcheon's, "Functional Materials", North American edition (1992). Exemplos incluem os isotionatos de alquila, os sulfatos de alquila e de éter de alquila, tais como, cocoil isotionato de amônio, cocoil isotionato de sódio, lauroil isotionato de sódio, estearoil isotionato de sódio e misturas dos mesmos, os sarcosinatos, tais como lauroil sarcosinato de sódio, cocoil sarcosinato de sódio e lauroil sarcosinato de amônio, lauril sulfato de sódio, lau-

ril sulfato de amônio, cetil sulfato de amônio, cetil sulfato de sódio, estearil sulfato de sódio, cocoil isetionato de amônio, lauroil isetionato de sódio, lauroil sarcosinato de sódio e misturas dos mesmos.

Outros emulsificantes incluem tricetareth-4-fosfato, sódio laureth-4-fosfato ou oleth-3.

Exemplos de emulsificantes não iônicos incluem monoestearato de sorbitano, monoestearato de glicerila, polissorbato, derivados de polietileno de álcoois graxos, éteres de polioxietileno de álcoois graxos, tais como éter cetílico de polioxietileno, éter oleílico de polioxietileno, éter nonilfenílico de polioxietileno e semelhantes, estearato de sorbitano, estearato de glicerila, álcoois graxos  $C_{12}$  -  $C_{18}$ , ésteres e éteres dos mesmos, álcoois graxos alifáticos tais como álcool cetílico ou álcool estearílico ou uma mistura dos dois, álcoois graxos ou  $\alpha$ -dióis oxietilenados ou poliglicerolados tais como álcool oleílico polioxietilenado com 10 moles de óxido de etileno, 1,2-octadecanediol poliglicerolado com 2 ou 7 moles de glicidol, álcoois graxos cíclicos, ésteres glicólicos de ácidos graxos tais como estearato de etileno glicol, os monoestearatos ou diestearatos de glicerol, os ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos tais como estearatos de polietileno glicol, os ésteres graxos de sorbitano oxietilenado ou não e vendidos sob o nome comercial de Tweens ou Spans, os ésteres graxos de sacarose, os ésteres graxos de derivados de glucose tais como sesquiestearato de metilglucosídeo e sesquiestearato de metilglucosídeo polioxietilenado com 20 moles de óxido de etileno, Arlacel 165 e Myrj 52, álcoois graxos tendo 10 a 20 átomos de carbono, álcoois graxos tendo 10 a 20 átomos de carbono condensados com 2 a 20 moles de óxido de etileno ou óxido de propileno, fenóis de alquila com 6 a 12 átomos de carbono na cadeia alquila condensados com 2 a 20 moles de óxido de etileno, ésteres de ácido monograxo e de ácido digraxo de óxidos de etileno, ésteres de ácido monograxo e de ácido digraxo de etileno glicol em que a porção de ácido graxo contém a partir de 10 até 20 átomos de carbono, dietileno glicol, polietileno glicóis de peso molecular 200 a 6000, propileno glicóis de peso molecular 200 a 3000, glicerol, sorbitol, sorbitano, sorbitol de polioxietileno, sorbitano de polioxietileno e ésteres de ceras hidro-

filicas, éteres de álcoois graxos de polioxietileno, éster de ácido graxo de polioxietileno, ésteres de ácidos graxos de sorbitano de polioxietileno, ésteres de ácidos graxos de sorbitano, ésteres de ácidos graxos de polioxietileno glicol e ésteres de ácidos graxos de poliol.

5                   Exemplos de emulsificantes catiônicos incluem sais de brometo e cloreto de amônio quaternizado, cloreto de cetiltrimetilamônio, cloreto de benzalcônio e cloreto de cetil piridínio, aminas alifáticas tendo cadeias graxas, por exemplo, oleilamina e diidroabietilamina; compostos de amônio quaternário, por exemplo, cloreto de lauril dimetilbenzil amônio, amidas derivadas de amino álcoois, por exemplo, N-aminoetil oleilamida, cloreto de n-  
10 (estearoil-colamino-formilmetil) piridínio, N-soya-N-etil morfolínio etossulfato, cloreto de alquil dimetil benzil amônio, cloreto de isobutilfenoxietoxietil dimetil benzil amônio, cloreto de cetil piridínio, cloreto N-(estearoil-colamino- formilmetil) piridínio, etossulfato N-soya-N-etil morfolínio, cloreto de alquila dimetil  
15 benzil amônio cloreto, cloreto de (diisobutil-fenóxi-etóxi) etil dimetil benzil amônio, PG-dimônio cloreto fosfato, etossulfato de estearamidopropil etildimônio, cloreto de estearamidopropil dimetil (miristil acetate) amônio, tosilato de estearamidopropil dimetil cetearil amônio, cloreto de estearamidopropil dimetil amônio, lactato de estearamidopropil dimetil amônio, amônio haletos,  
20 mais especialmente cloretos e brometos, tais como cloretos de alquil trimetilamônio, cloretos de dialquil dimetilamônio e cloretos de trialquil metilamônio, por exemplo, cloreto de estearil trimetilamônio, cloreto de diestearil dimetilamônio, lauril dimetilamônio, cloreto de lauril dimetil benzilamônio cloreto e de cloreto tricetil metilamônio, hidrolizados protéicos quaternizados ou hidrolizados protéicos derivados com grupamentos amino os quais são comercializados, por exemplo, sob os nomes Lamequat® e Mackpro®, estearamidopropil PG-dimônio cloreto fosfato, de etossulfato estearamidopropil etildimônio, cloreto de estearamidopropil dimetil (acetato de miristila) amônio, estearamidopropil tosilato de dimetil cetearil amônio, cloreto de estearamidopropil  
25 dimetil amônio, e lactato de estearamidopropil dimetil amônio.  
30

As composições da presente invenção podem compreender uma ampla faixa de componentes adicionais. A "CTPA Cosmetic Ingredient

Handbook", Second edition, 1992, a qual é incorporada por meio de referência a este relatório em sua totalidade, descreve uma ampla variedade de cosméticos e ingredientes farmacêuticos usados comumente na indústria de tratamento da pele, os quais são adequados para uso nas composições da presente invenção. Exemplos de classes funcionais de ingredientes são absorventes, abrasivos, agentes antiacne, agentes antigrumos, agentes anti-espumação, agentes antimicrobianos, antioxidantes, ligantes, aditivos biológicos, agentes de tamponamento, agentes de massa, agentes quelantes, aditivos químicos, corantes, adstringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturantes, adstringentes de drogas, analgésicos externos, modeladores de películas, componentes de fragrâncias, umectantes, agentes opacificantes, agentes de ajuste do pH, plastificantes, conservantes, propulsores, agentes redutores, agentes de branqueamento da pele, agentes de condicionamento da pele (emolientes e umectantes), protetores da pele, solventes, reforçadores de espuma, hidrótipos, agentes solubilizantes, agentes de suspensão (não tensoativos), agentes de proteção solar, absorvedores de luz ultravioleta e agentes de aumento da viscosidade (aquosos e não aquosos).

Os vários materiais de partida para preparar uma preparação tópica são conhecidas na técnica e pode ser feita referência a tratados conhecidos, bem como às Patentes US N<sup>os</sup> 6.013.271; 6.267.985; 4.992.478; 5.645.854; 5.811.111; e 5.851.543.

Podem ser usados uma série de agentes farmacologicamente ativos nas preparações dermatológicas de interesse. Deste modo, pode ser usado qualquer um dos conhecidos antibióticos, agentes antiacne, agentes antineoplásicos, agentes de branqueamento, agentes queratolíticos, anti-inflamatórios, agentes antifúngicos e assim por diante.

Pode ser usada uma ampla variedade de agentes citostáticos. Exemplos incluem agentes citostáticos, agentes alquilantes, inibidores enzimáticos, inibidores de proliferação, inibidores da síntese de DNA, agentes líticos, intercaladores de DNA, antimetabólitos e semelhantes. Agentes típicos incluem esteróides, paclitaxel, irinotecano, etoposídeo, nitrosoureas tais

como carmustina (BCNU), doxorubicina, daunorrubicina, actinomicina D, mecloretamina, busulfan, CCNU, Me-CCNU, clorambucil, cactinomicina, carzinofilina, clornafazina, 6-cloropurina, azatioprina, fluorouracil, hidroxiuréia, tioquanina, campotecina, mitomicina, lomustina (CCNU), semustina (Me-CCNU), cantaridina, camptotecina, carboplatin, ricin, pseudomonas exotoxina, interferons, interleucinas, fatores de necrose tumoral, vincristina, mitotano melfalan, metcloretamina, plicamicina, nitracina, nitoxantrona, metotrexato, nogalamicina, estreptonigrina, estreptozocina, tegafur, tetramina, testolactona demecolcina e dactinomicina. Outros compostos que podem ser usados incluem cictofamida, ciclosporina, ansacrina, cloridreto de biantreno, camostat mesilato, campotecina, enocitabina, etoposídeo, cloridreto de epirrubicina, fosfato de fludarabina, flutamida, fotemustina, cloridreto de idarrubicina, ionomicina, onidamina, cloridreto de mitoxantrona, nilutamida, paclitaxel, pirarrubicina, toremifeno, vinorelbina, didemnina, bactraciclina, mitoquidona, penclomedina, fenazinomicina, U-73975, saintopina, 9-aminocamptotecina, amonafida, merbarona e semalhantes. Agentes adicionais que podem ser usados incluem mitomicina C, cisplatina, mecloretamina, daunorrubicina, carmustina, diazohidróxido de pirazina, fumagilin análogo FF- 11 1142, rizo- xina, dinemicina A, clorambucil, semustina e semalhantes.

Queratólíticos adequados incluem ácido salicílico, derivados de ácido salicílico tais como ácido 5-octanoil salicílico, e resorcinol; retinóides tais como ácido retinóico e derivados dos mesmos (por exemplo, cis e trans); D e L aminoácidos contendo enxofre e derivados e sais dos mesmos, particularmente derivados de N-acetila, tais como N-acetil-L-cisteína; ácido lipóico; antibióticos e antimicrobianos tais como peróxido de benzoíla, actopirox, tetraciclina, triclorobanilida, ácido azeláico, fenoxietanol, fenoxipropanol, fenoxiisopropanol, acetato de etila, clindamicina e meclociclina; sebastats tais como flavonóides; e sais biliares tais como sulfato de scimnol e derivados dos mesmos, deoxicolato e colato.

Exemplos de ativos anti-ruga e antiatrofia da pele que podem ser usados nas preparações tópicas de interesse incluem ácido retinóico e derivados; retinol; ésteres retinólicos; ácido salicílico e derivados dos mesmos; D

e I aminoácidos contendo enxofre e seus derivados e sais, particularmente os derivados de N-acetila, tióis, por exemplo, etano tiol; ácidos alfa-hidróxi, por exemplo, ácido glicólico, e ácido láctico; ácido fítico, ácido lipóico; ácido lisofosfatídico, e agentes de descamação da pele, por exemplo, fenol.

- 5                   Exemplos de antiinflamatórios não esteroidais que podem ser usados na presente invenção incluem derivados de ácido propiônico; derivados de ácido acético; derivados de ácido fenâmico; derivados de ácido bifenilcarboxílico; e oxicans, e incluem ácido acetil salicílico, ibuprofen, naproxen, benoxaprofen, fluhiprofen, fenoprofen, fenbufen, cetoprofen, indoprofen, 10   pirprofen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, microprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen, ácido tiaprofênico, fluprofen e ácido bucloxis.

- Exemplos de drogas anestésicas tópicas que podem ser usadas na preparação tópica de interesse incluem benzocaína, lidocaína, bupivacaína, clorprocaína, dibucaína, etidocaína, mepivacaína, tetracaína, diclonina, 15   hexilcaína, procaína, cocaína, cetamina, pramoxina, fenol, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

- Corticosteróides inclusive corticosteróides halogenados que podem ser usados nas preparações tópicas de interesse geralmente são conhecidos e estão disponíveis comercialmente. Exemplos incluem cortisona, 20   hidrocortisona e derivados das mesmas inclusive cortodoxona, flucetonida, acetato de fludrocortisona, acetona de flurandrenolona, medrisona; prednisona, prednisolona e derivados dos mesmos inclusive ancinafal, ancinafida, benzoato de betametasona, valerato e dipropionato, acetato de cloroprednisona, acetona de descinalona, desonida, dexametasona, acetato de diclorisona, difluprednato, fluclosonida, flumetasona, acetato de flunisolida, acetona de fluocinolona, fluocinonida, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolina, valerato de fluprednisolona, meprednisona, metil prednisolona, acetato de parametasona, prednisolomato, acetato de prednisolona, butilacetato e fosfato de sódio, acetona de triancinolona, hexacetona, diacetato, 25   butirato de hidrocortisona, pivalato de flumetasona, halcininida e propionato de clobetasol.

- Exemplos de outros ingredientes ativos que podem ser usados

em uma preparação tópica de interesse incluem acebutolol, acetaminofen, ácido acetohidoxâmico, acetofenazina, aciclovir, alopurinol, alprazolam, hidróxido de alumínio, amantadina, ambenônio, amilorida, aminobenzoato de potássio, amobarbital, amoxicilina, anfetamina, ampicilina, andrógenos, anestésicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antitiroidianos, supressores de apetite, aspirina, atenolol, atropina, azatadina, bacampicilina, baclofen, beclometasona, beladona, bendroflumetiazida, peróxido de benzoíla, benztiázida, benztropina, betanecol, biperiden, bisacodila, bromocriptina, bromodifenidramina, bronfeniramina, buclizina, bumetanida, bussulfan, butabarbital, butaperazina, cafeína, carbonato de cálcio, captopril, arbamazepina, carbenicilina, carbidopa, levodopa, inibidores de carbinoxamina, anidrase carbônica, carisoprodol, carfenazina, cáscara, cefaclor, cefadroxil, cefalexin, cefradina, clofedianol, hidrato de cloral, clorambucil, cloranfenicol, clordiazepóxido, cloroquina, clorotiazida, clorotianiseno, clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clorprotixeno, clortalidona, clorzoxazona, colestiramina, cimetidina, cinoxacin, clemastina, clidínio, clindamicina, clofibrato, clomifere, clonidina, clorazepato, cloxacilina, colchicina, coloestipol, estrogênios, contraceptivos, andrógenos, cromolin, ciclacilina, ciclandelato, ciclizina, ciclobenzaprina, ciclofosfamida, ciclotiazida, cicrimina, ciproheptadina, danazol, dantroleno, dapsona, dextroanfetamina, dexclorfeniramina, dextrometorfan, diazepam, dicloxacilina, diciclomina, dietilestilbestrol, diflunisal, digitalis, diltiazem, dimenidrinato, dimetindeno, difenidramina, difenidol, difenoxilato, difenilopirralina, dipiradamol, disopiramida, disulfiram, divalporax, cálcio docusato, potássio docusato, sódio docusato, doxiloamina, dronabinol, efedrina, epinefrina, ergoloidmesilatos, ergonovina, ergotamina, eritromicinas, estropiputo, ácido etarínico, etclorvinol, etopropazina, etosaximida, etotoína, fenoprofen, fumarato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, flavoxato, flecainida, flufenazina, fluprednisolona, flurazepam, ácido fólico, furosemida, genfibrozil, glipizida, gliburida, glicopirrolato, compostos de ouro, griseofuvina, guaifenesina, guanabenz, guanadrel, guanetidina, halazepam, haloperidol, hetacilin, hexobarbital, hidralazina, podofilox (Oclassen Dermatologics), podofilina (Paddock Labs), imiquimod (3M Pharmaceuticals), hidroclorotiazida,

da, hidroflunetiazida, hidroxicloroquina, hidroxizina, hiosciamina, ibuprofen, indapamida, indometacina, insulina, iofloquinol, polissacarídeo de ferro, isoe-  
 tarina, isoniazid, isopropamida, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, cau-  
 lim, pectina, cetoconazol, lactulose, levodopa, lincomicina, liotironina, liotrix,  
 5 lítio, loperamida, lorazepam, hidróxido de magnésio, sulfato de magnésio,  
 trissilicato de magnésio, maprotilina, meclizina, medofenamato, medroxipro-  
 gesterona, ácido melenâmico, melfalan, mefenitoína, mefobarbital, mepro-  
 bamato, mercaptopurina, mesoridazina, metaproterenol, metaxalona, metan-  
 fetamina, metaqualona, metarbitol, metenamina, meticilina, metocarbamol,  
 10 metotrexato, metsuximida, metocloprazida, metilcelulose, metildopa, metiler-  
 gonovina, metilfenidato, metilprednisolona, metisergida, metoclopramida,  
 metolazona, metoprolol, metronidazol, minoxidil, mitotano, inibidores da mo-  
 namina oxidase, nadolol, nafcillin, ácido nalidíxico, naproxen, analgésicos  
 narcóticos, neomicina, neostigmina, niacina, nicotina, nifedipina, nitratos,  
 15 nitrofurantoína, nomifensina, nilidrina, nistatina, orfenadrina, oxacilina, oxa-  
 zepam, oxprenolol, oximetazolina, oxifenbutazona, pancrelipase, ácido pan-  
 totênico, papaverina, ácido paraaminossalicílico, paregórico, pemolina, peni-  
 cilamina, penicilinas, pentobarbital, perfenazina, fenacetin, fenazopiridina,  
 feniramina, fenobarbital, fenolftaleína, fenprocoumon, fensuximida, fenilbuta-  
 20 zona, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenil toloxamina, fenitoína, pilocarpina,  
 pindolol, piperacetatina, piroxicam, poloxâmero, polycarbofil cálcio, polítiaz-  
 ida, suplementos de potássio, pruzepam, prazosin, primidona, probenecid,  
 probucol, procainamida, procarbazona, proclorperazina, prociclidina, proma-  
 zina, prometazina, propantelina, propranolol, pseudoefedrina, psoralens, psí-  
 25 lio, piridostignina, pirodoxina, pirilamina, pirvínio, quínestrol, quínetazona,  
 quinidina, quinina, ranitidina, alcalóides rauwolfia, riboflavina, rifampin, rito-  
 drina, salicilatos, escopolamina, secobarbital, sena, sanosídeos, simeticona,  
 bicarbonato de sódio, fosfato de sódio, fluoreto de sódio, espironolactona,  
 sucrufato, sulfacetina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfipirazona, sulfiso-  
 30 xazol, sulindac, talbutal, tamazepam, terbutalina, terfenadina, terfenidato,  
 teraciclina, tiabendazol, tiamina, tioridazina, tiotixeno, tioglobulina, tireóide,  
 tiroxina, ticarcilin, timolol, tocinida, tolazamida, tolbutamida, tolmetin, trozo-

dona, tretinoína, triancinolona, triantereno, triazolam, triclormetiazida, antidepressivos tricíclicos, trifluoperazina, triflupromazina, trihexifenidila, trimeprazina, trimetobenzamina, trimetoprim, tripclenamina, triprolidina, ácido valproíco, verapamil e xantina.

- 5                   As quantidades dos ingredientes inertes e agente(s) ativo(s) na preparação dermatológica de interesse geralmente são conhecidas na técnica. Está dentro do âmbito a técnica extrair quantidades particulares dos ingredientes para obter um creme de interesse.

- 10                   A quantidade particular de qualquer ingrediente usado não é essencialmente crítica e as quantidades usadas são na precisão dos meios de medição ou distribuição conhecidos na técnica.

- 15                   Em uma modalidade da invenção, cerca de 344,8 kg de água, 15,0 kg de silicato de alumínio de magnésio, e 0,2 kg de hidroxitolueno butilado são primeiro combinados e misturados a 75 a 80 °C para formar a fase aquosa. A misturação pode ser por agitação de raspagem lateral em uma velocidade fixa. A fase aquosa resultante é uma suspensão.

- 20                   Segundo, cerca de 20,0 kg de álcool cetílico, 15,0 kg de ácido esteárico, 20,0 kg de álcool estearílico, 25,0 kg de metil gluceth-10, 0,9 kg de metilparabeno, 0,1 kg de propilparabeno, e 20,0 kg de glicerina são misturados juntos em velocidade média a cerca de 75 a 80 °C para formar a fase não-aquosa. A mistura pode ser em velocidade média em um misturador Lightnin®. A fase não-aquosa resultante é uma suspensão. A segunda etapa pode ser realizada antes, depois ou simultaneamente com a primeira etapa.

- 25                   Então, a fase não-aquosa é adicionada à fase aquosa e a mistura bifásica combinada é resfriada em uma temperatura dentro do alcance de 68 °C a 72 °C, ou cerca de 70 °C, depois do quê cerca de 17,5 kg de Arlacel® 165, 0,25 kg de tretinoína e 0,050 kg de acetona de fluocinolona são adicionados e agitados com resfriamento. Quando a mistura atinge 60 °C, 0,25 kg de ácido cítrico é adicionado com misturação e resfriamento. Quando a temperatura atinge 55 °C, 20,0 kg de hidroquinona são adicionados com misturação e resfriamento. Quando a temperatura atinge cerca de 50 °C, a mistura é homogeneizada com um homogeneizador, com resfriamento
- 30

contínuo. Quando a mistura atinge 45 °C, 1,0 kg de metabissulfito de sódio é adicionada com agitação e resfriamento. Tipicamente, o metabissulfito de sódio é adicionado cerca de 30 minutos depois da adição da hidroquinona. A mistura pode ser em velocidade fixa em um agitador de raspagem lateral. A  
5 composição de substâncias resultante é uma emulsão, isto é, um creme.

A presença de metabissulfito de sódio no creme evita a oxidação de hidroquinona. A adição de metabissulfito de sódio à medida que o creme está esfriando resulta vantajosamente em uma composição de substância bem misturada, com o metabissulfito de sódio misturado uniformemente por  
10 todo o creme e evitando a oxidação da hidroquinona em todo o creme. Outra vantagem do processo da invenção é que controlando a temperatura na qual os componentes, inclusive a hidroquinona, são adicionados, o creme não fica marrom, resultando em um produto de cor mais agradável.

A adição do emulsificante depois da mistura das fases não-aquosa e aquosa é vantajosa para o preparo da composição farmacêutica da invenção. Quando foi usada uma técnica padrão de adição do emulsifi-  
15 cante à fase não-aquosa e em seguida misturar com a fase aquosa, não se formou emulsão. No entanto, quando o emulsificante foi adicionado à mistura das fases não-aquosa e aquosa com resfriamento, de acordo com o método da invenção, se formou uma emulsão útil. Esta emulsão se formou muito embora a proporção relativa das fases não-aquosa e aquosa de acordo  
20 com o método de sucesso da invenção fosse a mesma quando não formou uma emulsão usando a técnica padrão de adicionar uma fase não-aquosa contendo um emulsificante a uma fase aquosa.

25 O TRI-LUMA® Creme resultante contém acetonida de fluocinolona, hidroquinona e tretinoína em uma base de creme hidrofilico para aplicação tópica. Cada grama de TRI-LUMA® Creme contém como ingredientes ativos, acetonida de fluocinolona a 0,01 % (0,1 mg), hidroquinona a 4 % (40 mg), e tretinoína a 0,05 % (0,5 mg), e como ingredientes inativos, hidroxitolueno butilado, álcool cetílico, ácido cítrico, glicerina, estearato de glicerila,  
30 silicato de alumínio de magnésio, metil gluceth-10, metilparaben, estearato de PEG-100, propilparabeno, água purificada, metabissulfito de sódio, ácido

esteárico, e álcool estearílico, ver a TABELA 1.

Tabela 1

| <u>Ingrediente</u>                                                            | <u>Batelada de 500 kg</u> <u>Batelada de 800 kg</u> |                   | <u>Fórmula</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|----------------|
|                                                                               | <u>Quantidade</u>                                   | <u>Quantidade</u> |                |
| silicato de alumínio de magnésio NF                                           | 15 kg                                               | 24 kg             | 3,00 %         |
| hidroxitolueno butilado NF                                                    | 200 g                                               | 320 g             | 0,04 %         |
| álcool cetílico NF                                                            | 20kg                                                | 32 kg             | 4,00 %         |
| ácido esteárico NF                                                            | 15 kg                                               | 24 kg             | 3,00 %         |
| álcool estearílico NF                                                         | 20kg                                                | 32 kg             | 4,00 %         |
| metilparabeno NF                                                              | 900 g                                               | 1.440 g           | 0,18 %         |
| propilparabeno NF                                                             | 100 g                                               | 160 g             | 0,02 %         |
| Arlacel® 165 [glicerol este-arato e PEG-100 estearato glicerol monoestearato] | 17,5 kg                                             | 28 kg             | 3,50 %         |
| metil gluceth-10                                                              | 25 kg                                               | 40 kg             | 5,00 %         |
| glicerina USP                                                                 | 20 kg                                               | 32 kg             | 4,00 %         |
| tretinoína USP                                                                | 250 g                                               | 400 g             | 0,05 %         |
| acetonida de fluocinolona USP                                                 | 50 g                                                | 80 g              | 0,01 %         |
| ácido cítrico USP                                                             | 250 g                                               | 400 g             | 0,05 %         |
| hidroquinona USP                                                              | 20 kg                                               | 32 kg             | 4,00 %         |
| metabissulfito de sódio USP                                                   | 1 kg                                                | 1,6 kg            | 0,20 %         |
| água purificada USP                                                           | 344,8 kg                                            | <u>551,6 kg</u>   | <u>68,95 %</u> |
| TOTAL                                                                         |                                                     |                   | 100,00 %       |

- Acetonida de fluocinolona é um corticosteróide fluorado sintético para aplicação dermatológica tópica e é classificado terapeuticamente como um antiinflamatório. É um pó branco cristalino que é inodoro e estável à luz. O nome químico para acetonida de fluocinolona é (6,11,16)-6,9-difluor-11,21-diidrôxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(óxi)]-pregna-1,-4-dieno-3,20-diona. A fórmula molecular é  $C_{24}H_{30}F_2O_6$  e o peso molecular é 452,50.

Hidroquinona é classificado terapeuticamente como um agente

de despigmentação. É preparado a partir da redução de p-benzoquinona com bissulfito de sódio. Ocorre como agulhas brancas finas que escurecem na exposição ao ar. O nome químico para hidroquinona é 1,4-benzenodiol. A fórmula molecular é  $C_6H_6O_2$  e o peso molecular é 110,11.

5                   Tretinoína é ácido todo-trans-retinóico formado a partir da oxidação do grupo aldeído de retineno para um grupo carboxila. É altamente reativo à luz e umidade. Tretinoína é classificado terapeuticamente como um queratolítica. O nome químico para tretinoína é:

                    ácido           (todo-E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-  
10   2,4,6,8-nonatetraenóico. A fórmula molecular é  $C_{20}H_{28}O_2$  e o peso molecular é 300,44.

                    TRI-LUMA<sup>®</sup> Creme é fornecido tipicamente em tubos de alumínio de 30 g, NDC 0299-5950-30, e é armazenado em temperatura ambiente controlada de 20 a 25°C (68 a 77°F).

15                   Os detalhes de uma ou mais modalidades da invenção são estabelecidos na descrição anexa acima. Embora possam ser usados quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos neste relatório na prática ou experimentação da presente invenção, os métodos e materiais preferenciais são agora descritos. Outras características, objetos, e  
20   vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição e das reivindicações. Na especificação e nas reivindicações anexadas, as formas singulares incluem referentes plurais a menos que o contexto dite claramente de outro modo. A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados neste relatório têm o mesmo significado conforme entendido comumente por uma pessoa versada na técnica à qual pertence esta  
25   invenção. Todas as patentes e publicações citadas nesta especificação são incorporadas por meio de referência.

                    Os EXEMPLOS seguintes são apresentados para ilustrar mais completamente as modalidades preferenciais da invenção. Estes EXEMPLOS não devem ser interpretados de modo algum como limitantes para o  
30   âmbito da invenção, conforme definido pelas reivindicações anexadas.

### Exemplo I

#### Farmacocinéticas Humanas

Foi considerado que a absorção percutânea de tretinoína, hidroquinona e acetonida de fluocinolona inalteradas na circulação sistêmica de dois grupos de voluntários saudáveis (Total n = 59) foi mínima depois de 8 semanas de aplicação diária de 1 g (Grupo I, n = 45) ou 6 g (Grupo II, n = 14) de TRI-LUMA® Creme.

Para concentrações plasmáticas quantificáveis de tretinoína foram obtidas em 57,78 % (26 de 45) do Grupo I e 57,14 % (8 de 14) de pacientes do Grupo II. A exposição a tretinoína conforme refletida pelos valores de  $C_{max}$  variaram de 2,01 a 5,34 ng/mL (Grupo I) e 2,0 a 4,99 ng/mL (Grupo II). Deste modo, a aplicação diária de TRI-LUMA® Creme resultou em um aumento mínimo dos níveis endógenos normais de tretinoína. Os níveis circulantes de tretinoína representam somente uma porção dos retinóides associados com tretinoína total, a qual incluiria metabólitos de tretinoína e que sequestrara para os tecidos periféricos.

Para concentrações plasmáticas quantificáveis de hidroquinona foram obtidas em 18 % (8 de 44) dos pacientes do Grupo I. A exposição a hidroquinona conforme refletido pelos valores de  $C_{max}$  variaram de 25,55 a 86,52 ng/mL. Todos os pacientes do Grupo II (dose de 6 g) tiveram baixas concentrações plasmáticas pós-dose indetectáveis.

Para acetonida de fluocinolona, pacientes dos Grupos I e II tiveram baixas concentrações plasmáticas pós-dose indetectáveis.

Os testes seguintes podem ser úteis na avaliação dos pacientes: (a) ACTH ou testes de estimulação de cosintropina; (b) o teste do cortisol A.M. plasmático; e (c) o teste do cortisol livre urinário.

### Exemplo II

#### Estudos clínicos humanos

Foram conduzidos dois estudos de eficácia e segurança em 641 pacientes de melasma entre as idades de 21 a 75 anos, tendo fototipos de pele I-IV e melasma da face moderado a severo. TRI-LUMA® Creme foi comparado com três possíveis combinações de dois dos três ingredientes

ativos [(1) hidroquinona a 4 % (HQ) + tretinoína a 0,05 % (RA); (2) acetonida de fluocinolona a 0,01 % (FA) + tretinoína a 0,05 % (RA); (3) acetonida de fluocinolona a 0,01 % (FA) + hidroquinona a 4 % (HQ)], contidos no mesmo veículo como TRI-LUMA® Creme.

5 Os pacientes foram instruídos a aplicar sua medicação do estudo toda noite, depois de lavar sua face com um limpador sem sabão suave, durante 8 semanas. Os pacientes também foram instruídos a aplicar uma camada fina da medicação do estudo na lesão hiperpigmentada, assegurando-se de cobrir toda a lesão incluindo as bordas externas se prologando até  
10 a pele normal pigmentada. Os pacientes foram supridos com um umidificador brando para aplicação conforme necessário e um protetor solar com SPF 30 para uso diário. Além disso, os pacientes foram instruídos para evitar exposição da face à luz solar, usar roupa protetora. Foi recomendada roupa protetora e evitação de exposição da face à luz solar.

15 Os pacientes foram avaliados para a gravidade do melasma na linha basal e nas semanas 1, 2, 4, e 8 do tratamento. A eficácia primária se baseou na proporção de pacientes que tiveram uma avaliação de sucesso do tratamento pelo pesquisador, definida como clareamento do melasma ao final do período de tratamento de oito semanas. A maioria dos pacientes registrados nos dois estudos era branca (cerca de 66 %) e do sexo feminino  
20 (cerca de 98 %). Foi demonstrado que TRI-LUMA® Creme é significativamente mais eficaz do que qualquer uma das outras combinações dos ingredientes ativos.

Os pacientes experimentaram melhora de seu melasma com o  
25 uso de TRI-LUMA® Creme tão cedo quanto em 4 semanas. No entanto, entre 7 pacientes que tiveram clareamento ao final de 4 semanas de tratamento com TRI-LUMA® Creme, 4 destes não mantiveram a remissão depois de um adicional de 4 semanas de tratamento.

Depois de 8 semanas de tratamento com a droga do estudo, os  
30 pacientes entraram em um período aberto de extensão no qual TRI-LUMA® Creme foi administrado com base na necessidade para o tratamento de melasma. Nos estudos, depois de 8 semanas de tratamento com TRI-LUMA

5 Creme, a maior parte dos pacientes teve no mínimo alguma melhora. Alguns tiveram seus pontos escuros completamente clareados (38 % em um estudo e 13 % no outro). Na maioria dos pacientes tratados com TRI-LUMA® Creme, seu melasma retornou depois do tratamento. Os períodos de remissão pareceram encurtados entre cursos de tratamento progressivos. Adicionalmente, poucos pacientes mantiveram completo clareamento do melasma (cerca de 1 a 2 %).

Tabela 2

10 Avaliação pelos Pesquisadores do Sucesso do Tratamento\* Ao Final do Tratamento de 8 Semanas

|             |                       | TRI-LUMA®<br>Creme | HQ + RA | FA + RA | FA + HQ |
|-------------|-----------------------|--------------------|---------|---------|---------|
| Estudo Nº 1 | Número de Pacientes   | 85                 | 83      | 85      | 85      |
|             | Número de Sucessos    | 32                 | 12      | 0       | 3       |
|             | Proporção de Sucessos | 38%                | 15%     | 0%      | 4%      |
|             | Valor P               |                    | <0,001  | <0,001  | <0,001  |
| Estudo Nº 2 | Número de Pacientes   | 76                 | 75      | 76      | 78      |
|             | Número de Sucessos    | 10                 | 3       | 3       | 1       |
|             | Proporção de Sucessos | 13%                | 4%      | 4%      | 1%      |
|             | Valor P nº            |                    | 0,045   | 0,042   | 0,005   |

\* O sucesso do tratamento foi definido como escore de gravidade do melasma de zero (as lesões do melasma clarearam da hiperpigmentação).

15 nº Valor P é do controle estatístico qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel para vários pesquisadores e comparando TRI-LUMA® Creme com outros grupos de tratamento.

Com base na gravidade do melasma no início do estudo, 161

- pacientes foram avaliados para melhor no dia 56 do tratamento. 61 % (99 pacientes) apresentaram melhora do sintoma de "moderado" para "brando" ou "clarearam", e 68% (25) apresentaram melhora de "grave" para "moderado" ou "clarearam" durante o período de tratamento de 8 semanas conforme demonstrado na TABELA 3.

Tabela 3

Avaliação pelos Pesquisadores de Alteração na Gravidade do Melasma da Linha Basal até o Dia 56 do Tratamento (resultados combinados dos estudos 1 e 2)

|                    |                         | Número (%) de Pacientes no Dia 56 <sup>a</sup> |                       |                         |                       |               |              |
|--------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|---------------|--------------|
| <u>Linha Basal</u> |                         | <u>Clarea</u>                                  | <u>Bran-</u>          | <u>Mode-</u>            | <u>Gra-</u>           | <u>Falta-</u> |              |
|                    |                         | <u>ram<sup>b</sup></u>                         | <u>do<sup>b</sup></u> | <u>rado<sup>b</sup></u> | <u>ve<sup>b</sup></u> | <u>ram</u>    |              |
| TRI-               | <u>Classificação de</u> | <u>N</u>                                       | <u>N (%)</u>          | <u>N (%)</u>            | <u>N (%)</u>          | <u>N (%)</u>  | <u>N (%)</u> |
| LUMA®              | <u>Gravidade</u>        |                                                |                       |                         |                       |               |              |
| Creme              | Moderada                | 124                                            | 36 (29)               | 63 (51)                 | 18 (16)               | 0 (0)         | 7 (6%)       |
|                    | Grave                   | 37                                             | 6 (16)                | 19 (51)                 | 9 (24)                | 2 (5)         | 1 (3%)       |

10 N = 161

<sup>a</sup> Avaliação baseada em pacientes com classificações de gravidade no dia 56. As percentagens se baseiam no número total na população do grupo de tratamento.

- <sup>b</sup> Não inclui pacientes que clarearam antes do dia 56 ou que faltaram à avaliação do dia 56. Escala de avaliação: Clarearam (lesões de melasma aproximadamente equivalentes à pele normal vizinha ou com hiperpigmentação residual mínima); Brando (ligeiramente mais escuro do que a pele normal vizinha); Moderado (moderadamente mais escuro do que a pele normal vizinha); Grave (acentuadamente mais escuro do que a pele normal vizinha).

### Exemplo III

#### Reações Adversas em Seres Humanos

Em um estudo de teste de emplastro para determinar o potencial de sensibilização em 221 voluntários saudáveis, três voluntários desenvolve-

ram reações de sensibilidade a TRI-LUMA® Creme ou seus componentes.

Nos estudos clínicos controlados, os eventos adversos foram monitorados nos 161 pacientes que usaram TRI-LUMA® Creme uma vez ao dia durante um período de tratamento de 8 semanas. Houve 102 (63%) pa-  
 5 cientes que experimentaram no mínimo um evento adverso relacionado com o tratamento durante estes estudos. Os eventos reportados mais freqüente-  
 mente foram eritema, descamação, queimadura, ressecamento, e prurido no local da aplicação. A maioria destes eventos foram de severidade branda a moderada. Os eventos adversos reportados por no mínimo um por cento  
 10 (1%) dos pacientes e considerados pelos pesquisadores como sendo razoavelmente relacionados com o tratamento com TRI-LUMA® Creme dos estudos clínicos controlados estão resumidos (em ordem decrescente de freqüência) como se segue:

Tabela 4

15 Incidência e Freqüência de Eventos Adversos Relacionados com o Tratamento com TRI-LUMA® Creme Em No Mínimo 1% ou Mais dos Pacientes  
(N = 161)

| <u>Evento Adverso</u>  | <u>Número</u> | <u>(%) de Pacientes</u> |
|------------------------|---------------|-------------------------|
| Eritema                | 66            | (41%)                   |
| Descamação             | 61            | (38%)                   |
| Queimadura             | 29            | (18%)                   |
| Ressecamento           | 23            | (14%)                   |
| Prurido                | 18            | (11%)                   |
| Acne                   | 8             | (5%)                    |
| Parestesia             | 5             | (3%)                    |
| Telangiectasia         | 5             | (3%)                    |
| Hiperestesia           | 3             | (2%)                    |
| Alterações pigmentares | 3             | (2%)                    |
| Irritação              | 3             | (2%)                    |

| <u>Evento Adverso</u>     | <u>Número</u> | <u>(%) de Pacientes</u> |
|---------------------------|---------------|-------------------------|
| Pápulas                   | 2             | (1%)                    |
| Erupção semelhante a acne | 1             | (1%)                    |
| Rosácea                   | 1             | (1%)                    |
| Boca seca                 | 1             | (1%)                    |
| Erupção cutânea           | 1             | (1%)                    |
| Vesículas                 | 1             | (1%)                    |

Em um estudo aberto de segurança de longo termo, os pacientes que tiveram tido um tratamento de melasma cumulativo com TRI-LUMA® Creme durante 6 meses apresentaram um padrão semelhante de eventos adverso aos nos estudos de 8 semanas. As reações adversas locais seguintes têm sido reportadas infreqüentemente com corticosteróides tópicos. Podem ocorrer mais freqüentemente com o uso de curativos oclusivos, especialmente com corticosteróides de maior potência. Estas reações estão listadas em uma ordem decrescente de ocorrência aproximada: queimadura, prurido, irritação, ressecamento, foliculite, erupções acneiformes, hipopigmentação, dermatite perioral, dermatite de contato alérgica, infecção secundária, atrofia da pele, estrias, e miliária.

Todas as referências citadas neste relatório são incorporadas a este relatório por meio de referência em sua totalidade.

A descrição precedente foi apresentada somente para os fins de ilustração e não pretende limitar a invenção à forma precisa revelada, mas pelas reivindicações anexadas à mesma.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar uma composição farmacêutica para aplicação tópica, a composição sendo uma emulsão compreendendo água e no mínimo um ingrediente ativo compreendendo:

5                   (a) combinar água e no mínimo um composto hidrofílico para formar uma fase aquosa;

                    (b) combinar um no mínimo dois compostos hidrofílicos para formar uma fase não-aquosa;

                    (c) combinar a fase aquosa e a fase não-aquosa para formar  
10   uma mistura bifásica;

                    (d) adicionar no mínimo um ingrediente ativo;

                    (e) adicionar no mínimo um emulsificante; e

                    (f) homogeneizar a mistura para formar a emulsão.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a fase a-  
15   quosa consiste essencialmente de água, silicato de alumínio de magnésio, glicerina e hidroxitolueno butilado.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a fase não-aquosa compreende no mínimo dois compostos hidrofóbicos selecionados entre o grupo consistindo em álcool cetílico, ácido esteárico, álcool este-  
20   arílico, metilparabeno e propilparabeno.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a fase não-aquosa consiste essencialmente de álcool cetílico, ácido esteárico, álcool estearílico, metil parabeno e propil parabeno.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que as referi-  
25   das etapas de combinação (a), (b) ou ambas são conduzidas em uma temperatura maior do que a temperatura ambiente para produzir uma fase aquecida.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que a referida fase aquecida é resfriada antes da referida etapa de combinação (c).

30                   7. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que a referida mistura bifásica aquecida é resfriada antes da etapa (d).

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o referido

no mínimo um ingrediente ativo compreende um esteróide, um agente ceratolítico, um agente de despigmentação ou combinação dos mesmos.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o esteróide referido é betametasona, fluocinolona, cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona ou clobetasol.

10. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o agente ceratolítico referido é podofilox, podofilina, imiquimod, um interferon ou um derivado do ácido retinóico.

11. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o agente de despigmentação referido é monobenzona ou hidroquinona.

12. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o emulsificante é estearato de glicerila, estearato de polietileno glicol (PEG) ou uma combinação dos mesmos.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, em que o estearato de glicerila, estearato de polietileno glicol ou combinação dos mesmos é Arlacel® 165.

14. Preparação dermatológica preparada por meio do processo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

15. Composição farmacêutica para aplicação tópica, a composição sendo uma emulsão compreendendo no mínimo um ingrediente ativo selecionado entre o grupo consistindo em acetona de fluocinolona, hidroquinona e tretinoína, a composição preparada por meio de um processo compreendendo as etapas de:

(a) combinar água e no mínimo um composto hidrofílico ao mesmo tempo que aquecendo em uma temperatura não maior do que cerca de 80°C para formar uma fase aquosa;

(b) combinar um no mínimo dois compostos hidrofílicos ao mesmo tempo que aquecendo em uma temperatura não maior do que cerca de 80°C para formar uma fase não-aquosa;

(c) combinar a fase aquosa e a fase não-aquosa para formar uma mistura bifásica;

(d) agitar e resfriar a mistura bifásica até uma temperatura de

cerca de 70°C, em seguida adicionar no mínimo um ingrediente ativo;

(e) enquanto agitando e resfriando a mistura até uma temperatura de cerca de 70°C, adicionar no mínimo um emulsificante; e

(f) homogeneizar a mistura para formar a emulsão.

5                    16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, em que o ingrediente ativo é selecionado entre o grupo consistindo em cerca de 0,01 % em peso de acetonida de fluocinolona, cerca de 4 % em peso de hidroquinona e cerca de 0,05 % em peso de tretinoína.

10                   17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, em que o ingrediente ativo é selecionado entre o grupo consistindo em cerca de 4 % em peso de hidroquinona e cerca de 0,05 % em peso de tretinoína; cerca de 0,01 % em peso de acetonida de fluocinolona e cerca de 0,05 % em peso de tretinoína; e cerca de 0,01 % em peso de acetonida de fluocinolona e cerca de 4 % em peso de hidroquinona.

15                   18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, em que o ingrediente ativo compreende cerca de 0,01 % em peso de acetonida de fluocinolona, cerca de 4 % em peso de hidroquinona e cerca de 0,05 % em peso de tretinoína.

20                   19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, em que o emulsificante é estearato de glicerila, estearato de polietileno glicol (PEG) ou uma combinação dos mesmos.

20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19, em que o estearato de glicerila, estearato de polietileno glicol ou combinação dos mesmos é Arlacel® 165.

25                   21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, em que quando hidroquinona é no mínimo um agente ativo, a hidroquinona referida é adicionada seguindo a etapa (e).

30                   22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, compreendendo adicionalmente seguindo a etapa (e) enquanto agitando adicionar metabissulfito de sódio à referida emulsão.

23. Composição farmacêutica, consistindo essencialmente de cerca de 0,01 por cento em peso de acetonida de fluocinolona; cerca de 4

por cento em peso de hidroquinona; cerca de 0,05 por cento em peso de tretinoína; cerca de 0,04 por cento em peso de hidroxitolueno butilado; cerca de 4 por cento em peso de álcool cetílico; cerca de 0,05 por cento em peso de ácido cítrico; cerca de 4 por cento em peso de glicerina; cerca de 3 por

5    cento em peso de silicato de alumínio de magnésio; cerca de 5 por cento em peso de metil gluceth; cerca de 0,18 por cento em peso de metil parabeno; cerca de 3,5 por cento em peso de estearato de glicerila, estearato de polietileno glicol (PEG) ou uma combinação dos mesmos, cerca de 0,02 por cento em peso de propilparabeno, cerca de 0,2 por cento em peso de metabis-

10   sulfito de sódio, cerca de 3 por cento em peso de ácido esteárico e cerca de 4 por cento em peso de álcool estearílico.