

(11) **Número de Publicação: PT 93935 B**

(51) **Classificação Internacional: (Ed. 6)**

A61K031/495 A	A61K031/07 B
A61K031/19 B	A61K047/48 B

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

(22) <b>Data de depósito:</b> 1990.05.02	(73) <b>Titular(es):</b> JANSSEN PHARMACEUTICA NV. TURNHOUTSEWEG 30 B-2340 BEERSE BE
(30) <b>Prioridade:</b> 1989.05.03 GB 8910069	
(43) <b>Data de publicação do pedido:</b> 1991.02.08	(72) <b>Inventor(es):</b> GERARD FRANS MARIA JAN CAUWENBERGH BE
(45) <b>Data e BPI da concessão:</b> 08/96 1996.08.16	(74) <b>Mandatário(s):</b> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) **Epígrafe:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO TÓPICO DE ACNE VULGAR CONTENDO CETOCONAZOL

(57) **Resumo:**

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; TRATAMENTO DE ACNE; DERMATOSE HIPER-CERATÓTICA; FOTO-ENVELHECIMENTO; CARACTERIZADO

[Fig.]

DESCRIÇÃO  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 93 935

REQUERENTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., belga, industrial e comercial, com sede em Turnhoutseweg 30 , B-2340 Beerse, Bélgica.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA PARA O TRATAMENTO TÓPICO DA ACNE VULGAR CONTENDO CETOCONAZOL"

INVENTORES: Gerard Frans Maria Jan Cauwenbergh.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Grã-Bretanha em 03 de Maio de 1989, sob o nº. 89 10.069.7.

Descrição referente à patente de invenção de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., belga, industrial e comercial, com sede em Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica, (inventor: Gerard Frans Maria Jan Cauwenbergh, residente na Bélgica), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA PARA O TRATAMENTO TÓPICO DA ACNE VULGAR CONTENDO CETOCONAZOL"

### DESCRIÇÃO

#### Antecedentes da invenção

O acne tem sido tratado, principalmente, por aplicação tópica de agentes ceratolíticos tais como peróxido de benzoílo, compostos anti-bacterianos, ou suas combinações tais como, por exemplo, peróxido de benzoílo e micanazol, sendo as referidas combinações descritas na N.A. 3.717.655.

Na N.A. 3.729.568 é descrita a utilização de retinóides como agentes anti-acne tópicos.

Em Arch. Dermatol. 122, 629 (1986), Ghetti and al. refere-se a melhoria no acne de três mulheres a quem foi administrado cetoconazol oral (300mg, duas vezes ao dia) para tratamento de acne e hirsutismo. Infelizmente, tais doses diárias maciças de cetoconazol oral não são isentas de efeitos naturais e são potencialmente hepato-tóxicas. Além disso, na P.E.-0.207.316 são descritas composições tópicas constituídas por imidazóis 1-substituídos e NASAIDs para tra-

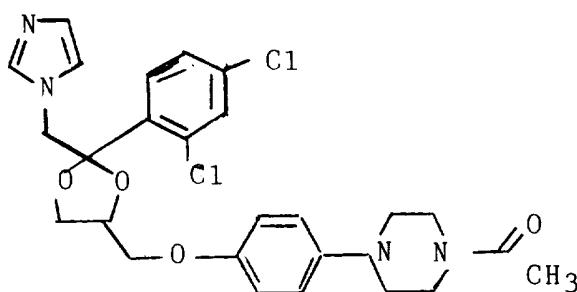
tamento do acne.

Verificou-se agora, inesperadamente, que o cetaconazol sózinho e administrado tópicamente pode ser utilizado eficazmente no tratamento de humanos que sofrem de estados dermatológicos tais como, por exemplo, acne, dermatoses hiperceróticas e foto-envelhecimento da pele. A administração tópica aumenta a eficácia e a segurança da droga.

#### Descrição da invenção

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas para o tratamento tópico de indivíduos que sofrem de acne, em particular, de acne vulgaris, incluindo o referido tratamento a administração no local da pele com acne dos referidos indivíduos de uma quantidade anti-acne eficaz do composto cetoconazol.

O cetoconazol como anteriormente mencionado é o nome genérico do composto  $(\pm)$ -cis-1-acetil-4-[4-[2-(2,4-di-cloro-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazina que pode ser representado pela fórmula:



O composto cetoconazol utilizado na presente invenção é um agente anti-fungos conhecido e a sua preparação assim como as suas propriedades farmacológicas estão descritas na Pat. N.A. 433.125, incorporada aqui como referência.

O composto cetoconazol pode ser utilizado como tal ou numa forma de sal de adição de ácido farma

ceuticamente aceitável, sendo este convenientemente obtido por tratamento da forma base com um ácido apropriado. Os ácidos apropriados incluem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos halogénicos por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico; ácido sulfúrico; ácido nitrico; ácido fosfórico e análogos; os ácidos orgânicos tais como, por exemplo, acético, propanóico, hidroxi-acético, 2-hidroxi-propanóico, 2-oxo-propanóico, etano-díóico, propano-díóico, butano-díóico, (Z)-2-buteno-díóico, (E)-2-buteno-díóico, 2-hidroxi-butano-díóico, 2,3-di-hidroxi-butano-díóico, 2-hidroxi-1,2,3-propano-tri-carboxílico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, benzeno-sulfônico, 4-metil-benzeno-sulfônico, ciclo-hexano-sulfamico, 2-hidroxi-benzeno, 4-amino-2-hidroxi-benzóico e ácidos análogos.

O termo forma de sal adição de ácido como utilizado anteriormente inclui também os solventes que o composto cetoconazol e os seus sais de adição de ácido são susceptíveis de formar. Os exemplos de tais solventes são por exemplo os hidratos, alcoolatos e análogos.

O termo acne, mais em particular, o acne vulgaris como utilizado anteriormente pretende incluir inflamação crónica do sistema pilo-sebáceo, isto é os folícolos do cabelo e glângulas sebáceas da pele, em particular, da pele da face, das costas e dos ombros.

A experiência anterior mostrou que o composto cetoconazol é um agente anti-fungos e anti-andrógeno activo oral e tópicamente embora seja um agente anti-bacteriano fraco.

Verificou-se, por exemplo, que o valor ED<sub>50</sub> de cetoconazol contra *Salmonella* spp. e *Staphylococcus* spp, é bastante superior a 40mg/kg de peso do corpo. Uma vez que é conhecido que o acne está associado com a bactéria *Propionibacterium acnes* a presente descoberta de que o cetoconazol - quando aplicado tópicamente - é eficaz na redução ou cura do acne é surpreendente.

Além disso, verificou-se que o cetoconazol se pode também utilizar num método semelhante para tratamento de indivíduos que sofram de dermatoses hipercerató

ticas e doenças da pele em que as glângulas sebáceas estão envolvidas, tais como rosáceas.

Como exemplo de dermatoses hiperceratóticas podem referir-se ceratoses palmares e plantares e ceratoses solares das extremidades, calosidades, doença de Darier, ictioses e líquen planus. A rosácea é uma doença crónica que afecta a pele do nariz, testa e faces marcada por vermelhidão, seguida de coloração vermelha devida à dilatação dos vasos capilares, com o aparecimento de pápulas e pústulas semelhantes à acne. A administração de uma quantidade eficaz do composto cetoconazol, tópica e/ou sistemicamente, a pacientes que sofrem de rosácea exerce uma influência positiva, em particular nas pústulas semelhantes a acne que desaparecem e nas papulas que são reduzidas, em gravidade.

Num outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um método de tratamento tópico de indivíduos afectados por foto-envelhecimento da pele. O termo foto-envelhecimento pretende incluir o envelhecimento, induzido pela luz, da pele exposta à luz solar, o qual é caracterizado por rugas, pés de galinha e análogos.

O composto cetoconazol utilizado nos métodos da presente invenção é aplicado mais preferencialmente, na forma de composições associadas, em particular, composições normalmente utilizadas para administração tópica de drogas ou composições cosméticas. Tais composições constituem um outro aspecto da presente invenção. As referidas composições contêm um ingrediente activo cetoconazol e um veículo aceitável para a pele e podem tomar uma vasta variedade de formas, tais como, por exemplo, formas sólidas, por exemplo, pó; formas líquidas, por exemplo, soluções ou suspensões em meios aquosos ou oleosos; ou formulações semi-líquidas, por exemplo, cremes, geles, pastas, ungamentos, bálsamos, tinturas.

Outras composições são preparações do tipo cósmetico tais como águas de colónia, compressas, loções, leites para a pele ou loções leitosas. Tais preparações contêm, além do ingrediente activo cetoconazol, componentes normalmente utilizados em tais preparações. Os exemplos de

componentes são óleos, gorduras, ceras, agentes tenso-activos, agentes humectantes, agentes de aumento de penetração, agentes espessantes, absorventes lípidos, anti-oxidantes, estabilizadores de viscosidade, agentes de quelação, agentes tampão, conservantes, perfumes, corantes, alcoois inferiores e análogos.

Se se desejar, podem incorporar-se outros ingredientes activos nas composições, por exemplo, agentes anti-inflamatórios, anti-bacterianos, anti-fungos, desinfectantes, vitaminas, filtros solares, antibióticos, ou outros agentes anti-acne.

Os exemplos de óleos incluem gorduras e óleos tais como azeite e óleos hidrogenados; ceras tais como cera de abelha e lanolina; hidrocarbonetos tais como parafina líquida, ceresina, e esqualeno; ácidos gordos tais como ácido esteárico e ácido oleico; álcoois tais como álcool cetílico, álcool de estearilo, álcool de lanolina, e hexadecanol; e ésteres tais como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo e esterato de butilo. Como exemplos de agentes tensio-activos podem referir-se agentes tensio-activos aniónicos tais como estearato de sódio, cetil-sulfato de sódio, lauril-éter-fosfato de poli-oxi-etileno, N-acil-glutamato de sódio; agentes tensio-activos catiónicos tais como cloreto de estearil-di-metil-benzil-amónio e cloreto de estearil-tri-metil-amónio, agentes tensio-activos anfofíticos tais como soluções de cloridrato de alquil-amino-etyl-glicina e leticina; e agentes tensio-activos não iónicos tais como mono-estearato de glicerina, mono-estearato de sorbitano, ésteres de ácidos gordos de sacarose, mono-estearato de propileno glicol, oleil-éter de poli-oxi-etileno, mono-estearato de polietileno glicol, monopalmitato de poli-oxi-etileno sorbitano, mono-etanol-amido de ácido gordo de coco de poli-oxi-etileno, poli-oxi-etileno poli-oxi-propileno glicol (por exemplo, os materiais vendidos sob a marca de "Pluronic"), óleo de rícino poli-oxi-etileno, e poli-oxi-etileno lanolina.

Os exemplos de agentes humectantes incluem glicerina; 1,3-butileno glicol e propileno glicol; os exemplos de álcoois inferiores incluem etanol e isopropanol;

os exemplos de agentes espessantes incluem goma xantira, hidroxi-propil celulose, hidroxi-propil-metil celulose, polietileno glicol e carboxi-metil celulose de sódio; os exemplos de absorventes de lípidos incluem caulino, bentonite e análogos; os exemplos de anti-oxidantes incluem hidroxi-tolueno butilado, hidroxi-anisole butilado, galato de propilo, ácido cítrico e etoxiquina; os exemplos de agentes de quelação incluem edetato e etano-hidroxi-di-fosfato de di-sódio; os exemplos de agentes tampão incluem ácido cítrico, citrato de sódio, ácido bórico, borax e hidrogeno-fosfato de di-sódio; e os exemplos de conservantes são para-hidroxi-benzoato de metilo, para-hidroxi-benzoato de etilo, ácido di-hidro-acético, ácido salicílico e ácido benzóico.

Para a preparação de ungamentos, cremes, água de colónia, leites de pele, e análogos, combinam-se normalmente, de 1 a 10%, em particular, de 0,1 a 5% e, mais em particular, de 0,2 a 2,5% do ingrediente activo cetoconazol opcionalmente numa forma de adição de um ácido, em mistura íntima com um veículo aceitável para a pele. Para facilitar a preparação de composições de alta qualidade utilizam-se partículas finamente divididas, de preferência, partículas micronizadas do ingrediente activo cetoconazol e opcionalmente de outros componentes sólidos. Nos ungamentos ou cremes, o veículo é constituído, por exemplo, por 1 a 20%, em particular 5 a 15% de um agente humectante, por 0,1 a 10%, em particular, 0,5 a 5% de um agente espessante e água; ou o referido veículo pode ser constituído por 70 a 99%, em particular, 20 a 95% de um agente tensio-activo, e por 0 a 20%, em particular, 2,5 a 15% de uma gordura; ou 80 a 99,9%, em particular, 90 a 99% de um agente espessante: ou por 5 a 15% de um agente tensio-activo, 2 a 15% de um agente humectante, 0 a 80% de um óleo, quantidades muito pequenas (<2%) de conservante, agente colorante e/ou perfume, e água. Numa água de colónia, o veículo é constituído, por exemplo, por 2 a 10% de um álcool inferior, por 0,1 a 10% ou, em particular, 0,5 a 1% de um agente tensio-activo, 1 a 20%, em particular 3 a 7% de um agente humectante, 0 a 5% de um tampão, água e pequenas quantidades (<2%) de

conservantes corante e ou perfume. Num leite de pele, o veícu-  
lo é constituído, normalmente, por 10 a 50% de óleo, 1 a 10%  
de agente tensio-activo, 50 a 80% de água e 0 a 3% de conser-  
vante e/ou perfume. Podem incorporar-se outros ingredientes  
activos em doses compreendidas entre 0,005% e 0,5%, particu-  
larmente entre 0,01% e 0,1%. Nas preparações atrás referidas,  
todos os simbólos de % referem-se a percentagem em peso por  
peso. Os agentes humectantes, tensio-activos, os óleos, outros  
ingredientes activos, etc, referidos para as referidas prepa-  
rações, podem ser qualquer componente utilizado na técnica  
farmacêutica ou cósmetica mas, de preferência, são um ou vários  
dos componentes atrás referidos. Além disso, quando nas compo-  
sições anteriores um ou vários dos componentes constituem a  
parte principal da composição, os outros ingredientes podem,  
evidentemente, não estar presentes nas concentrações máximas  
indicadas e assim constituirem o remanescente da composição.

Além da utilização de cetoconazol só-  
zinho para tratamento tópico do acne, dermatoses hiperceróticas  
e de foto-envelhecimento da pele, a presente invenção re-  
fere-se, especialmente, a composições farmacêuticas e cósme-  
ticas como descritas anteriormente, numa nova combinação com um  
retinóide apropriado e à utilização da referida nova combina-  
ção para tratamento tópico de indivíduos afectados pelos esta-  
dos dermatológicos anteriormente referidos. Os retinóides apro-  
priados são, por exemplo, ácido-retinóico e ácido 13-cis-reti-  
nóico (isotretinoína).

A quantidade eficaz de retinóide que  
se pode incorporar nas composições anteriores que incluem ce-  
toconazol, está compreendida entre 0,005% e 0,5% e de prefe-  
rência entre 0,01% e 0,1% em peso. De preferência, as composi-  
ções que incluem cetoconazol e o retinóide são aplicadas como  
uma mistura única dos dois ingredientes activos. Contudo, os  
ingredientes activos podem também aplicar-se em composições  
separadas. Neste caso, a composição que inclui cetoconazol po-  
de ser administrada antes, durante ou depois da administração  
da composição que inclui o retinóide.

Na combinação anterior, cada ingre-

diente activo pode potenciar a actividade do outro.

As composições interessantes, de entre os grupos de composições descritos anteriormente e adiante, são as que incluem uma ciclodextrina (CD) ou um seu derivado éter, como um complexante e/ ou solubilizante. Como exemplos das referidas ciclo-dextrinas podem referir-se  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, e os seus derivados éter particularmente descritos tais derivados de ciclodextrina nas restantes US-3459731, EP-A-0149197 e EP-A-0197571.

Tipicamente tais derivados de éter ou de misturas de éteres compreendem-se  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -CD em que um ou mais grupos hidroxilo são substituídos com alquilo ( $C_1-C_6$ ), particularmente metilo, etilo ou isopropil hidroxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ), particularmente hidroxi-etilo, hidroxi-propilo ou hidroxi-butilo, carboxi-alquilo ( $C_1-C_6$ ), particularmente carboxi-metilo ou carboxi-etilo ou alquil ( $C_1-C_6$ )-oxi-carbonil-alquilo ( $C_1-C_6$ ). Especialmente importantes como complexantes e/ou solubilizantes, são os  $\beta$ -CD, 2,6-dimetil -  $\beta$ -CD e em particular 2-hidroxi-propil-  $\beta$ -CD, 2-hidroxi-etyl-  $\beta$ -CD, 2-hidroxi-etyl-  $\gamma$ -CD e 2-hidroxi-propil-  $\gamma$ -CD. Nos derivados ciclo-dextrina anteriores, o GS (grau de substituição, i.e., o número médio de funções hidroxi substituídas por unidade de glicose) de preferência está compreendido entre 0,125 e 3, em particular entre 0,3 e 2, mais particularmente entre 0,3 e 1 e o MS (grau molar de substituição, i.e., é o número médio de moles do agente de substituição por unidade de glicose) está compreendido entre 0,125 e 10, em particular 0,3 e 3 e mais particular 0,3 e 1,5, de preferência entre 0,35 e 0,5. As referidas composições podem preparar-se, convenientemente, por dissolução da ciclodextrina ou seus derivados éter em água e adição de cetoconazol, assim como, outros adjuvantes e componentes tais como, por exemplo, cloreto de sódio, nitrato de potássio, glicose, manitol, sorbitol, xilitol e agentes tampão tais como, por exemplo, tampões acetato ou citrato; e opcionalmente, concentração ou secagem da solução por evaporação sob pressão reduzida ou por liofilização. A quantidade da ciclodextrina ou seus derivados de éter na composição final es-

tá compreendida entre aproximadamente 1% e aproximadamente 40%, em particular, entre 2,5% e 25% e mais particularmente entre 5% e 20%.

As novas composições particularmente interessantes são as descritas anteriormente que incluem como ingrediente activo cetoconazol e um retinóide, e que incluem ainda uma ciclodextrina ou um seu derivado éter como um complexante e/ou solubilizante. Uma vantagem principal dessas composições reside no facto de que o retinóide particularmente instável, por exemplo ácido todo-trans retinóico, é estabilizado pela ciclodextrina ou por um seu derivado éter. Como resultado melhora-se a permanência do retinóide na pele e pode baixar-se a sua concentração eficaz na composição, reduzindo assim significativamente a irritação e a escamação da pele, que podem ser os principais efeitos secundários do tratamento com concentrações demasiado elevadas do retinóide.

Nestas composições preferenciais a quantidade de cetoconazol está compreendida entre 0,5% e 5%, em particular, entre 1% e 2%, a quantidade de retinóide está compreendida entre 0,005% e 0,5%, em particular, entre 0,01% e 0,1% e a quantidade de ciclodextrina ou dos seus derivados éter está compreendida entre 5% e 25%, mais particularmente, entre 10% e 20% em peso.

Outras composições particulares para utilização dos métodos da presente invenção são aquelas em que o ingrediente activo cetoconazol é formulado em composições contendo liposomas. Os liposomas são vesículas artificiais formadas por moléculas anfofílicas tais como lípidos polares, por exemplo, fosfatidil-colinas, etanol-aminas e serinas, esfingomielinas, cardio-lipinas, plasmalogénes, ácidos fosfáticos e cerebriosidos. Os liposomas são formados quando se permite que moléculas anfofílicas adequadas aumentem na água ou em soluções aquosas para formarem cristais líquidos normalmente de estrutura multi-camadas constituídas de várias bi-camadas separadas uma das outras por material aquoso (também referidas como liposomas grosseiros). Outro tipo de liposomas conhecido é constituído por uma bi-camada única encapsulando ma-

terial aquoso e é referido com uma vesícula uni-lamellar. Se se incluem materiais solúveis em água na fase aquosa durante a dilatação dos líquidos eles ficam retidos na camada aquosa entre as bi-camadas de lípidos.

Os ingredientes activos solúveis em água tais como, por exemplo, a maior parte das formas de sais dos compostos cetoconazol são encapsuladas nos espaços aquosos entre as camadas moleculares. O ingrediente activo cetoco nazol solúvel nos lípidos é, predominantemente, incorporado nas camadas de lípidos, embora os grupos polares principais se possam projectar a partir da camada para o espaço aquoso. A encapsulação destes compostos pode obter-se por vários métodos. O método mais comumente utilizado envolve a moldagem de uma película fina de fosfolípido nas paredes de um frasco por evaporação a partir de um solvente orgânico. Quando esta película se dispersa no meio aquoso adequado, formam-se os liposo mas multi-lamelares. Depois de tratamento por ultra-sons adequado, os liposomas grosseiros formam vesículas fechadas semelhantes mais pequenas.

Os ingredientes activos solúveis em água são normalmente incorporados por dispersão da película fundida numa solução aquosa do composto. O composto não encapsulado é então removido por centrifugação, cromatografia, dialese ou outros procedimentos adequados conhecidos na especialidade. O ingrediente activo solúvel nos lípidos é normalmente incorporado por dissolução no solvente orgânico com o fosfolípido antes da moldagem da película. Se não se exceder a solubilidade do material na fase lípida ou se a quantidade presente não estiver em excesso relativamente à que pode ser ligada ao lípido, os liposomas preparados pelo método anterior contêm normalmente a maior parte de material ligado nas bi-camadas de lípido; não é necessária a separação dos liposomas do material não encapsulado.

Um método particularmente conveniente para a preparação de formas formuladas liposomas do ingrediente activo cetoconazol é o método descrito na P.E.-0253619, incorporada aqui como referência. Neste método, preparam-se

os liposomas de bi-camada única contendo ingredientes activos encapsulados, por dissolução do componente lípido num meio orgânico, injeção da solução orgânica do componente lípido, sob pressão, num componente aquoso com mistura simultânea dos componentes orgânicos e aquoso com um homogeneizador ou meios de mistura de velocidade elevada, formando-se os liposomas es pontaneamente.

Os liposomas de bi-camada única contendo o ingrediente activo cetoconazol encapsulado podem utilizar-se directamente ou podem utilizar-se num veículo farmaceuticamente aceitável adequado para administração tópica. Pode aumentar-se a viscosidade dos liposomas por adição de um ou vários agentes espessantes adequados tais como, por exemplo, goma xantira, hidroxi-propil celulose, hidroxi-propil-metil-celulose e suas misturas. O componente aquoso pode ser constituído por água sózinha ou pode conter electrólitos sistemas tampão e outros ingredientes, tais como, por exemplo, conservantes. Os electrólitos adequados que se podem utilizar incluem sais metálicos tais como sais de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos. Os sais metálicos preferenciais são cloreto de cálcio, cloreto de sódio e cloreto de potássio. A concentração de electrólitos pode variar de 0 a 260 mM, de preferência de 5mM a 160mM. O componente aquoso é colocado num recipiente adequado que pode ser adaptado para efectuar a homogeneização com grande turbulência durante a injeção do componente orgânico. A homogeneização dos dois componentes pode realizar-se dentro do recipiente ou, alternativamente, podem injectar-se os componentes aquoso e orgânico, separadamente, num meio de mistura que é colocado fora do recipiente. Neste caso, os liposomas formam-se no meio de mistura e são depois transferidos para outro recipiente com o fim de serem recolhidos.

O componente orgânico é constituído por um solvente farmaceuticamente aceitável, não tóxico adequado tal como, por exemplo, etanol, glicerol, propileno glicol e poli-etileno glicol, e o fosfolípido adequado que é solúvel no solvente. Os fosfolípidos adequados que se podem util

lizar incluem, por exemplo, lecitina, fosfatidil-colina, fosfatidil-etanol-amina, fosfatidil-serina, fosfatidil-inositol, lisofosfatidil-colina e fosfatidil-glicerol. Podem utilizar-se outros aditivos lipofílicos para modificar selectivamente as características dos liposomas, os exemplos de tais aditivos incluem estearil-amina, ácido fosfatídico, tocoferol, colesterol e extratos de lanolina.

Pode ser vantagoso utilizar formas micronizadas do ingrediente activo cetoconazol, isto é, material possuindo um tamanho médio de partícula inferior a 10 micro, uma vez que a elevada área superficial facilita a dissolução dos componentes de liposomas.

Em adição podem adicionar-se outros ingredientes que podem evitar a oxidação dos fosfolípidos, ao componente orgânico. Os exemplos de tais ingredientes incluem tocoferol, hidroxi-anisol butilado, hidroxi-tolueno butilado, palmitato de ascorbilo e oleato de ascorbilo. Podem também adicionar-se conservantes tais como ácido benzóico, metil-parabeno e propil-parabeno.

As formas formuladas em liposomas do ingrediente activo cetoconazol, particularmente as obtidas nos métodos já referidos de preparação de tais formas formuladas em liposomas, podem utilizar-se como tal em combinação com qualquer dos veículos atrás referidos para preparar unguentos, cremes, geleias, águas de colónia, etc.

Além das composições atrás descritas, podem utilizar-se revestimentos, por exemplo, emplastros, ataduras, compressas, pensos de gaze e análogos, contendo uma quantidade apropriada de uma composição como anteriormente referida. Em alguns casos podem utilizar-se emplastros, ataduras, compressas, pensos de gaze e análogos que foram impregnados ou aspergidos com uma formulação líquida contendo o agente activo, por exemplo, com uma solução asséptica ou cobertos com uma composição sólida em pó, ou untados, cobertos ou revestidos com uma composição semi-líquida.

O ingrediente activo cetoconazol pode também aplicar-se por iontoforese ou por injeção local,

por exemplo, por seringa ou esguicho dermal. Nos últimos modos de aplicação as composições estão, convenientemente, numa forma líquida. Para aplicações com base na iontopforese utilizam-se formulações líquidas contendo sais de adição de ácido do ingrediente activo cetoconazol.

As composições atrás descritas contendo cetoconazol são particularmente adequadas para tratamento de indivíduos que sofram de acne hiperceratóticas e foto-envelhecimento da pele, e, em geral, melhora a qualidade da pele, em particular da pele facial do homem. Estas composições devem, de preferência, ser não irritantes e tanto quanto possível serem inodoras e não tóxicas. Por conveniência, para aplicação à pele, a composição contém normalmente, além de água ou de um solvente orgânico, vários emolientes orgânicos, emulsionantes para as fases aquosas e/ou não aquosas das composições, agentes humectantes, conservantes e agentes que facilitem a penetração e a permanência dos agentes activos na pele.

As composições contendo cetoconazol aplicam-se, tópicamente, a áreas a serem tratadas, a intervalos regulares, conforme necessário, geralmente uma ou duas vezes por dia. A duração do tratamento depende da natureza, extensão e gravidade do estados a serem tratados, assim como da frequência de aplicação da composição.

Num outro aspecto da presente invenção proporcionam-se produtos contendo o composto cetoconazol e um retinóide como uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial num tratamento tópico de indivíduos afectados por acne, doenças hiperceratóticas e foto-envelhecimento da pele. Tais produtos podem ser constituídos, por exemplo, por um conjunto que inclui o recipiente com uma composição adequada contendo cetoconazol, e outro recipiente contendo uma composição com o retinóide, mais em particular, uma composição em que o referido retinóide se combina com uma ciclodextrina ou outro seu derivado. Estes produtos têm a vantagem de que as apropriadas de cada componente e a sequência e o calendário da sua administração podem ser facilmente

seleccionados e ajustados de acordo com a resposta do paciente.

Os exemplos seguintes servem para mostrar o âmbito da presente invenção em todos os seus aspectos, e não para o imitar.

#### Exemplos

##### A. Exemplos de composição

###### Exemplo 1: Creme Cetoconazol 2%

Cetoconazol	20 mg
Propileno-glicol	200 mg
Álcool estearílico	75 mg
Álcool cetílico	20 mg
Mono-estearato de sorbitano	20 mg
Polisorbato 60	15 mg
Miristato de isopropílio	10 mg
Sulfato de sódio anidro	2 mg
Polisorbato 80	1 mg
Água purificada q.b. até 1g (i.e.)	637 mg

Introduziram-se álcool estearílico, álcool cetílico, mono-estearato de sorbitano e miristato de isopropílio num recipiente com invólucro de parede dupla e aqueceram-se até a mistura fundir completamente. Adicionou-se esta mistura a uma mistura preparada em separado de água purificada, propileno glicol e polisorbato 60 possuindo uma temperatura compreendida entre 70 e 75°C ao mesmo tempo que se utilizou um homogeneizador para líquidos. Permitiu-se que a emulsão resultante arrefecesse até uma temperatura inferior a 25°C ao mesmo tempo que se misturou continuamente. Adicionou-se a seguir uma solução de cetoconazol, polisorbato 80 e água purificada e uma solução de sulfato de sódio anidro em água purificada à emulsão, com mistura contínua. Homogeneizou-se o creme e deitou-se em tubos adequados.

Exemplo 2: 2% de gel tópico

Cetoconazol	20 mg
Hidroxipropil -ciclo-dextrina	200 mg
Propileno glicol	50 mg
Álcool etílico a 95% (v/v)	50 mg
Carrageenan PJ	10 mg
Ácido clorídrico	q.b. até solução
Hidróxido de sódio	q.b. ad pH 6.0
Água purificada	q.b. ad 1 g.

Método de preparação

A uma solução de hidroxi-propil -ciclo-dextrina em água purificada adicionou-se cetoconazol, com agitação. Adicionou-se ácido clorídrico até solução completa e depois adicionou-se hidróxido de sódio até pH 6,0. Adicionou-se esta solução a uma dispersão de caragenano PJ em propileno glicol com agitação. Ao mesmo tempo que se agitava a mistura, lentamente, aqueceu-se a 50°C e permitiu-se que arrefecesse até aproximadamente 35°C e depois adicionou-se o álcool etílico. Adicionou-se o resto da água purificada e misturou-se a mistura até ficar homogénea.

Exemplo 3: 2% de creme tópico

Cetoconazol	20 mg
Hidroxi-propil -ciclodextrina	200 mg
Óleo mineral	100 mg
Álcool estearílico	20 mg
Álcool cetílico	20 mg
Mono-estearato de glicerol	20 mg
Glicerol	50 mg
Sorbito 60	15 mg
Polisorbato 60	35 mg
Ácido clorídrico	q.b. até solução
Hidróxido de sódio	q.b. ad pH 6.0

Água purificada

q.b. ad 1 g.

#### Método de preparação

A uma solução de hidroxi-propil -ci clo-dextrina em água purificada adicionou-se cetoconazol, com agitação. Adicionou-se ácido clorídrico até solução completa e a seguir adicionou-se hidróxido de sódio até pH 6,0. Adicionaram-se glicerol e polisorbato 60, com agitação, e aqueceu-se a mistura a 70°C. Adicionou-se a mistura resultante a uma mistura de óleo mineral, álcool estearílico, álcool cetílico, mono-estearato de estearilo e sorbato 60 possuindo uma temperatura de 70°C, com mistura lenta. Depois de arrefecimento até uma temperatura inferior a 25°C, adicionou-se o resto de água purificada e misturou-se a mistura até ficar homogénea.

#### Exemplo 4: 2% formulação liposoma

Cetoconazol micro-fino	2 g
Fosfatidil-colina	20 g
Colesterol	5 g
Álcool étilico	10 g
Metil parabeno	0.2 g
Propil parabeno	0.02 g
Edetato de di-sódio	0.15 g
Cloreto de sódio	0.3 g
Hidroxi-propil-metil-celulose	1.5 g
Água purificada	1d 100 g

#### Método de preparação

Agitou-se uma mistura de cetoconazol microfino, fosfatidil-colina, colesterol e álcool etílico e aqueceu-se até 55-60°C, até solução completa e adicionou-se a uma solução de metil-parabeno, propil-parabeno, edetato de di-sódio e cloreto de sódio em água purificada, com homogeneização. Adicionou-se hidroxi-propil-metil-celulose em água puri-

ficada e continuou-se a mistura até se completar a dilatação.

Exemplo 5: 2% formulação liposona

Cetoconazol microfina	2 g
Fosfatidil-colina	10 g
Colesterol	1 g
Álcool etílico	7,5 g
Hidroxil-propil-metil-celulose	1,5 g
Hidróxido de sódio (1 N)	ad pH 5,0
Água purificada	ad 100 g

Método de preparação

Agitou-se uma mistura de fosfatidil-colina e colesterol em álcool etílico e aqueceu-se a 40°C até a solução completar. Dissolveu-se o cetoconazol microfino em água purificada por mistura com aquecimento a 40°C. Adicionou-se a solução alcóolica, lentamente, à solução aquosa, com homogeneização durante 10 minutos. Adicionou-se hidroxi-propil-metil-celulose em água purificada enquanto se misturou até se completar a dilatação. Ajustou-se a solução resultante a pH 5,0 com hidróxido de sódio IN e diluiu-se com o resto da água purificada.

B. Exemplos clínicos

As propriedades apropriadas de redução ou cura do acne dos compostos cetoconazol a utilizar no método da presente invenção podem demonstrar-se pelas experiências seguintes.

Exemplo 6

Num estudo controlado com placebo du plamente cego pediu-se a pacientes com acne vulgaris facial para aplicarem um gel contendo o ingrediente activo cetocona-

zol ou placebo em pequenas áreas da face com lesões de acne. Proporcionou-se o cetoconazol em tubos de 30g contendo 2% de cetoconazol numa formulação de gel. Esta formulação proporcionou a penetração rápida do ingrediente activo na pele. O gel tinha que ser aplicado duas vezes por dia (de manhã e à tarde) imediatamente depois da limpeza da pele com água fresca. O gel era para ser esfregado suavemente sem causar trauma na pele e foi dito aos pacientes para não pressionarem quaisquer lesões de acne na face. Observaram-se os pacientes no início e todas as duas semanas durante o máximo de 8 semanas. Durante a visita avaliaram-se e classificaram-se os sinais e sintomas seguintes: pápulas, pústulas, nódulos, quistos, comedones fechados, comedones abertos, inflamação e tensão da pele. A tabela seguinte mostra os resultados finais obtidos durante o estudo clínico de acordo com a avaliação global dada pelos investigadores e pelo paciente depois de 8 semanas de tratamento.

Tabela 1

		Pelo Investigador		Pelo Paciente	
2% Cetoconazol (duas vezes ao dia)		Placebo (duas vezes ao dia)	2% Cetoconazol (duas vezes ao dia)	Placebo (duas vezes ao dia)	Placebo (duas vezes ao dia)
Excelente	10	5	9	9	5
Bom	10	12	10	10	9
Moderado	1	2	3	3	5
Fraco	3	5	2	2	4
Deficiente	1	6	1	1	7
Total	25	30	25	25	30
p-valor				$p = 0.0208$	$p = 0.0148$
					Mann-Whitney U-test

Exemplo 7

Num estudo controlado com placebo, comparativo, ensaiou-se o efeito de cetoconazol (2%) e cetocnazol (2%) + ácido todo-trans retinóico (0,01%) em pacientes com acne juvenil. Efectuou-se o estudo seguindo o protocolo descrito no exemplo anterior e os resultados provisórios obtidos durante o estudo clínico são apresentados na tabela 2.

Tabela 2

Placebo Duas vezes por dia	Cetoconazol (2%, duas vezes por dia)	Cetoconazol (2%) +ácido all-trans retinóico (0.01%, duas vezes ao dia)
Número de pacientes	51	26
Classificação:		
- excelente a bom	51%	69%
- moderado	14%	8%
- fraco a deficiente	35%	23%
% de variação na inflamação	-34%	-60%
Tempo médio para melhorar (dias)	25	35
Apreciação final:		
- melhor	37%	85%
- pior	34%	15%
		0.05 < p < 0.1 Mann-Whitney U-test

## REIVINDICAÇÕES

- 1<sup>a</sup> -

Processo para a preparação de uma composição farmaceutica para o tratamento de acne, dermatose hiper-ceratotica e foto-envelhecimento de pele caracterizado por se incorporar como ingrediente activo, num veículo aceitável pela pele, entre 0,1% e 10% em peso de cetoconazol.

- 2<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar desde 0,005% a 0,5% de um retinóide.

- 3<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se incorporar desde 1%, a 40% de uma ciclodextrina ou um seu derivado éter.

- 4<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se incorporar desde 0,5% a 5% de cetoconazol e 5% a 25% de uma ciclodextrina ou um seu derivado éter.

- 5<sup>a</sup> -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se incorporar desde 1% a 2% de cetoconazol, 0,01% a 0,1% de um retinóide e 10% a 20% de uma ciclodextrina ou um seu derivado éter.

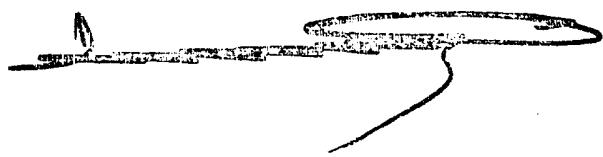
- 6<sup>a</sup> -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 5, caracterizado por o ingrediente activo ser misturado intimamente com o veículo.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 3 de Maio de 1989, sob o Nº. 89.10.069.7.

Lisboa, 2 de Maio de 1990  
**O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**





RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA  
PARA O TRATAMENTO TÓPICO DA ACNE VULGAR CONTENDO CETOCNAZOL"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmaceutica para o tratamento de acne, dermatose hiper-ceratotica e foto-envelhecimento da pele que compreende incorporar-se como ingrediente ativo, num veículo aceitável pela pele, entre 0,1% e 10% em peso de cetoconazol.