

(11) Número de Publicação: **PT 1675621 E**

(51) Classificação Internacional:

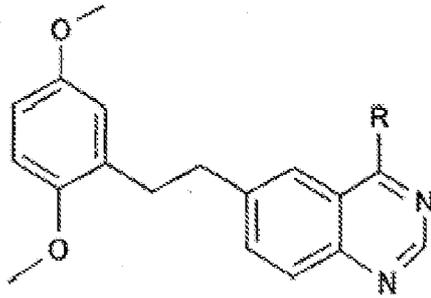
A61K 47/44 (2006.01) **A61K 47/14** (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) **A61K 47/06** (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)

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

(22) Data de pedido: 2004.08.18	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2003.08.19 GB 0319497	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2006.07.05	(72) Inventor(es): KATRIN KRIWET	DE
(45) Data e BPI da concessão: 2007.02.28 005/2007	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE LEVENDUSTINA**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE LAVENDUSTINA"**

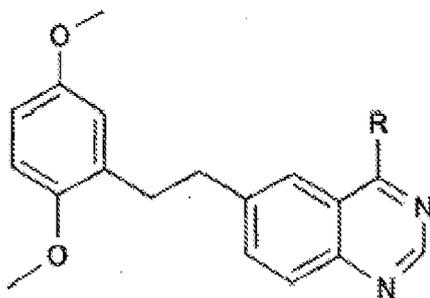
I

Composições farmacêuticas tópicas, e.g., na forma de uma emulsão, incluindo um derivado da lavendustina de fórmula (I): em que R é metilo, metoxi ou etilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um emoliente e opcionalmente outros excipientes.

DESCRIÇÃO**"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE LAVENDUSTINA"**

A invenção refere-se a composições farmacêuticas tópicas na forma de emulsões incluindo um derivado da lavendustina.

Em particular diz respeito a **composições farmacêuticas tópicas** incluindo **um derivado da lavendustina de fórmula I**



em que R é metilo, metoxi ou etilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e **um emoliente**,

de aqui em diante chamadas resumidamente **"as composições da invenção"**.

Os compostos de fórmula I são conhecidos, *e.g.*, como em USP 5.990.116 no Exemplo 6 (R = etilo, de aqui em diante **composto A**), Exemplo 16 (R = metoxi, de aqui em

diante **composto B**) e Exemplo 17 (R = metilo, de aqui em diante **composto C**) cujos conteúdos estão aqui incorporados por referência.

Preferido é 6-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-4-etil-quinazolina (composto A).

Estes compostos são úteis no tratamento tópico de doenças hiperproliferativas como sejam ceratose actínica, verrugas anogenitais e ceratose seborreica e cancro da pele. Doenças hiperproliferativas da pele são frequentemente acompanhadas por uma hiperceratose. Em particular, ceratose actínica é uma doença da pele com formação de quistos e lesões de pele seca.

O tratamento de doenças hiperproliferativas pode incluir métodos destrutivos (crioterapia, electro-dessecação e curetagem, terapia excisional) e quimioterapia. Métodos destrutivos e cirúrgicos podem causar dor, formação de bolhas, cicatrizes e mudanças de pigmentação e portanto, especialmente para doentes com lesões múltiplas, a quimioterapia tópica é preferida.

Pouco se conhece acerca do mecanismo de acção das lavendustinas, e.g., de fórmula I como definido anteriormente, mas como outros agentes antiproliferativos elas podem causar irritações cutâneas. Por exemplo, uma composição de 0,5 % p/p de lavendustina de fórmula (I) em etanol/água

apresentou potencial irritação cutânea grave num modelo *in vitro* de epiderme de humano.

Verificou-se que composições incluindo lavendustina ou um derivado da lavendustina, como aqueles de fórmula I como definido anteriormente e um emoliente podem ser formuladas em composições com boa estabilidade físico-química, tendo boa penetração e boa tolerabilidade e que permitem a aplicação na pele, *e.g.*, cara e membranas mucosas. Elas evitam concentrações locais elevadas de lavendustina na pele e membrana mucosa e são portanto bem toleradas.

Em concordância a invenção providencia num aspecto, uma **composição farmacêutica incluindo lavendustina ou um derivado da lavendustina**, *e.g.*, de fórmula I como definida anteriormente ou um seu sal farmacêuticamente aceitável **e um emoliente**.

Emolientes adequados podem ser seleccionados a partir de:

i) **álcoois gordos** líquidos, saturados e/ou insaturados, ramificados e/ou não ramificados, tendo *e.g.*, uma cadeia de C₈ até C₂₄. Preferido é o **álcool oleílico**, *e.g.*, como conhecido e disponível comercialmente sob a marca registada **HD Eutanol^R** da *e.g.*, Henkel, Alemanha;

ii) **ceras** líquidas, e.g., ceras naturais sintéticas, semi-sintéticas ou emulsionantes, preferivelmente **miristato de isopropilo**, e.g., como conhecido e disponível comercialmente da Henkel, Alemanha; erucato de oleílo, e.g., como conhecido e disponível comercialmente sob a marca registada Cetiol^R J600 da e.g., Henkel, Alemanha; adipato de isopropilo, e.g., como conhecido e disponível comercialmente sob a marca registada HD Isopat® 1794 da e.g., Dargoco, Alemanha; e/ou oleato de oleílo, e.g., como conhecido e disponível comercialmente sob a marca registada Cetiol^R da e.g., Henkel, Alemanha;

iii) **di- e tri-glicéridos**, tendo e.g., ácidos gordos em C₈ até C₂₄, e.g., um **triglicérido de ácido gordo de cadeia média**, e.g., Miglyol^R 812. Miglyol^R 812 é um óleo de coco fraccionado incluindo triglicéridos de ácido caprílico-cáprico e tendo um peso molecular de cerca de 520 daltons. Composição de ácido gordo: C₆ máx. cerca de 3 %, C₈ cerca de 50 até 65 %, C₁₀ cerca de 30 até 45 %, C₁₂ máx. 5 %; valor de ácido cerca de 0,1; valor de saponificação cerca de 330 até 345; valor de iodo máx. 1. Miglyol^R 812 está disponível comercialmente da e.g., Hüls Chemie AG, Alemanha;

iv) **mono- e di-ésteres de ácidos gordos de propileno-glicol** como seja o caprilato de propilenoglicol disponível comercialmente sob a marca registada Miglyol^R 840 (H.P. Fiedler, Lxikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und

angrenzende Gebiete 2 [2002] 5^a Ed. Editio Cantor Verlag Aulendorf, p. 1130-1131), dilaurato de propilenoglicol, hidroxiestereato de propilenoglicol, laurato de propilenoglicol, ricinoleato de propilenoglicol e estereato de propilenoglicol;

v) **petrolato**, e.g., **petrolato branco**, e.g., como conhecido e disponível comercialmente da e.g., Mineral Chemie AG, Alemanha; e

vi) misturas de quaisquer dos componentes i) até v).

A lavendustina ou derivado da lavendustina está presente na composição da invenção numa quantidade de desde cerca de 0,01 até cerca de 10 %, e.g., desde cerca de cerca de 0,05 até cerca de 3 %, e.g., desde cerca de 0,1 até cerca de 2 %, e.g., desde cerca de 0,2 até cerca de 1 %, e.g., cerca de 0,2 ou cerca de 0,8 % por peso baseado no peso total da composição.

O emoliente pode estar presente numa quantidade de desde cerca de 5 até cerca de 40 %, preferivelmente desde cerca de 5 até cerca de 30 % por peso baseado no peso total da composição.

As composições da invenção estão preferivelmente na forma de emulsões, mais preferivelmente na forma de emulsões óleo em água. Em concordância, a invenção providencia ainda **composições farmacêuticas tópicas na**

forma de uma emulsão, e.g., na forma de uma emulsão óleo em água, **incluindo lavendustina ou um derivado da lavendustina, e.g.,** de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável **e um emoliente.**

Preferivelmente, a lavendustina ou derivado da lavendustina, e.g., de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável é dissolvida nos componentes lipofílicos, como seja(m) o(s) emoliente(s) e é libertada da formulação numa forma uniforme e sustentada evitando portanto concentrações locais elevadas, i.e., concentrações que poderiam causar irritação, pelo derivado da lavendustina na pele ou membrana mucosa.

Noutro aspecto, a invenção providencia assim **composições farmacêuticas tópicas incluindo lavendustina ou um derivado da lavendustina, e.g.,** de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável **que evitam concentração local elevada** da lavendustina na pele ou membrana mucosa e, portanto, são bem toleradas.

As composições da invenção podem ainda incluir **componentes hidrofílicos** como seja **propilenoglicol; hexilenoglicol; polietilenoglicol líquido** como seja PEG 200, 300, 400 ou 600 e/ou **glicerol (glicerina)**. Os componentes hidrofílicos podem estar presentes em quantidades de desde cerca de 1 até cerca de 20 %, e.g., desde cerca de 1 até cerca de 5 % por peso baseado no peso total da composição.

As composições da invenção podem ainda incluir **água**, e.g., **água purificada**. A água pode estar incluída em quantidades de desde cerca de 20 até cerca de 90, e.g., desde cerca de 35 até cerca de 80 % por peso baseado no peso total da composição.

As composições da invenção podem ainda incluir emulsionantes. Tais emulsionantes estão descritos em textos básicos como seja Fiedler, loc. cit. e A. H. Kibbe Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000), uma publicação conjunta da Pharmaceutical press, Londres (UK) e American Pharmaceutical Association, Washington (US). Exemplos de emulsionantes adequados incluem:

i) **ésteres de ácidos gordos de sorbitano**, e.g., mono-ésteres de ácido gordo C₁₂-C₁₈ de sorbitano; sesqui-ésteres de ácido gordo C₁₂-C₁₈ de sorbitano e tri-ésteres de ácido gordo C₁₂-C₁₈ de sorbitano, como conhecidos e disponíveis comercialmente sob a marca registada Span® ou Arlacel®. Particularmente preferidos são os produtos

- Span® 20, um monolaurato de sorbitano, tendo um D²⁵ de cerca de 1, um HLB de cerca de 8,6 e uma viscosidade de cerca de 3900 até 4900 mPa's;

- **Arlacel^R 83**, um **mono-sesquioleato de sorbitano**, tendo um D²⁵ de cerca de 1, um HLB de cerca de 3,7 e uma viscosidade de cerca de 1500 até 4900 mPa's; e

- **Span® 60**, um **mono-estearato de sorbitano**, tendo um HLB de cerca de 4,7 e um valor de ácido de cerca de 5 até 10 (Fiedler, loc. cit. p. 1571-1572; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. página 511);

ii) **ésteres de ácidos gordos de polioxietileno-sorbitano**, por exemplo mono- e tri-ésteres de laurilo, palmitilo, estearilo e oleílo do tipo também chamado polissorbatos, conhecidos e disponíveis comercialmente sob a marca registada Tween® (Fiedler, loc. cit. p. 1754-1757; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. pág. 416), incluindo os produtos **Tween^R**

- 20 [monolaurato de polioxietileno(20)sorbitano]
- 21 [monolaurato de polioxietileno(4)sorbitano]
- 40 [monopalmitato de polioxietileno(20)sorbitano]
- 60 [monoestereato de polioxietileno(20)sorbitano]
- 65 [triestereato de polioxietileno(20)sorbitano]
- 80 [monooleato de polioxietileno(20)sorbitano]
- 81 [monooleato de polioxietileno(5)sorbitano]
- 85 [trioleato de polioxietileno(20)sorbitano]

Os produtos especialmente preferidos desta classe são Tween^R 20 e Tween^R 60;

iii) **sais de sulfatos de álcoois gordos** como sejam laurilsulfato de sódio e **cetilestearilsulfato de sódio**, preferivelmente cetilestearilsulfato de sódio como conhecido e disponível comercialmente sob a marca registada Lanette^R (Fiedler, loc. cit. p. 1007-1008) da Henkel, Alemanha;

iv) **éteres alquílicos de polioxietileno**, e.g., éteres polioxietilenoglicólicos de álcoois em C₁₂ até C₁₈, e.g., éter cetílico de polioxietileno ou éter oleílico de polioxietileno ou éter estearílico de polioxietileno, como conhecidos e disponíveis comercialmente sob a marca registada Brij^R (Fiedler, loc. cit. p. 325-327); Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. pág. 407);

v) **ésteres de ácidos gordos de polioxietileno**, por exemplo ésteres de ácido esteárico de polioxietileno do tipo conhecido e disponível comercialmente sob a marca registada Myrj^R (Fiedler, loc. cit. p. 1166-1167; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. pág. 420). Um produto especialmente preferido desta classe é, e.g., Myrj^R 52, um estearato de polioxietileno 40 tendo um D²⁵ de cerca de 1,1, um ponto de fusão de cerca de 40 até 44°C, um valor de HLB de cerca de 16,9 e um valor de ácido de cerca de 0 até 1 e um número de saponificação de cerca de 25 até 35;

vi) **copolímeros e copolímeros em blocos de polioxi-etileno-polioxi-propileno** como sejam aqueles conhecidos e disponíveis comercialmente sob as marcas registadas Pluronic^R, Emkalyx^R e Poloxamer^R (Fiedler, loc. cit. p. 1330-1334; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. pág. 386) e em particular Poloxamer^R 188 e Pluronic^R F68 tendo um D^{25} de cerca de 1,1, um ponto de fusão de cerca de 40 até 44°C, um valor de HLB de cerca de 16,9;

vii) **ésteres de éteres glicerólicos de polietileno-glicol que têm pelo menos um grupo hidroxilo livre e ácidos carboxílicos alifáticos em C₆-C₂₂**. Exemplos incluem **mono-estereato de glicerina (PEG-20)**;

viii) **produtos de reacção de um óleo de rícino natural ou hidrogenado e óxido de etileno**. Os óleos de polietilenoglicol-rícino hidrogenado estão disponíveis sob a marca registada Cremophor^R (Fiedler, loc. cit. p. 472-475). São particularmente adequados:

- Cremophor^R RH 40, tendo um valor de saponificação de cerca 50 até 60, um valor ácido de menos de cerca de 1, um conteúdo de água (Fischer) de menos do que cerca de 2 %, um n_D^{60} de cerca de 1,453 até 1,457 e um HLB de cerca de 14 até 16; ,

- Cremophor^R RH 60, tendo um valor de saponificação de cerca 40 até 50, um valor ácido de menos de cerca de 1, um

valor de iodo de menos do que cerca de 1, um conteúdo de água (Fischer) de cerca de 4,5 até 5,5 % e um n_D^{25} de cerca de 1,453 até 1,457 e um HLB de cerca de 15 até 17; e

- Cremophor^R EL, tendo um peso molecular (por osmometria de vapor) de cerca de 1630, um valor de saponificação de cerca 65 até 70, um valor ácido de cerca de 2, um valor de cerca de 28 até 32 e um n_D^{25} de cerca de 1,471.

Também adequados são vários tensidos disponíveis sob a marca registada Nikkol^R (Fiedler, loc. cit. p. 637), Mapeg^R (Fiedler, loc. cit. p. 1086) e Incrocas^R (Fiedler, loc. cit. p. 908);

ix) **polietilenoglicérido** como disponível comercialmente sob a marca registada Labrafil^R (Fiedler, loc. cit. p. 880), particularmente Labrafil^R M2130 CS;

x) **ésteres de ácido gordo de glicerino-sorbitano** como disponíveis comercialmente sob a marca registada Arlacel^R 481, tendo um peso molecular de cerca de 630 e tendo um valor de HLB de cerca de 4,5 (Fiedler, loc. cit. p. 247-249) e

xi) misturas de quaisquer dos componentes i) até x).

Deve ser tido em consideração que emulsionantes podem ser misturas complexas contendo produtos secundários

ou produtos de partida que não reagiram envolvidos na sua preparação, e.g., emulsionantes preparados por polioxietilação podem conter outro produto secundário, e.g., polietilenoglicol.

Quando a composição é uma emulsão água em óleo, o emulsionante seleccionado tem preferivelmente um valor de HLB de cerca de 10 até 15. Quando a emulsão é uma emulsão óleo em água, o emulsionante seleccionado tem preferivelmente um valor de HLB de cerca de 4 até 8. Pode ser utilizado uma combinação de emulsionantes tendo diferentes valores de HLB para conseguir um valor desejado de HLB. Preferivelmente os emulsionantes estão presentes numa quantidade de desde cerca de 1 até cerca de 30 % por peso baseado no peso total da composição, mais preferivelmente desde cerca de 10 até cerca de 25 %.

Preferivelmente, as composições da invenção estão na forma de **um creme, uma loção ou um gel em emulsão**, especialmente um creme.

Se desejado, a composição da invenção pode conter **agentes de consistência**, preferivelmente uma mistura de agentes de consistência. Agentes de consistência adequados incluem e.g.:

i) **álcoois sólidos**, tendo e.g., uma cadeia em C₁₂ até C₂₄, e.g., álcool cetílico e/ou álcool estearílico. O álcool cetílico e o álcool estearílico podem estar disponí-

veis comercialmente e.g., sob as marcas registradas Lorol^R C16 e Lorol^R C18, respectivamente, da Henkel, Alemanha;

ii) **ésteres de ácido gordo e álcoois gordos.** Eles podem incluir compostos esterificados de ácido gordo tendo, e.g., uma cadeia em C₁₂ até C₂₄, saturada ou insaturada e álcool primário tendo, e.g., uma cadeia em C₁₂ até C₂₄, e.g., **palmitato de cetilo** como disponível comercialmente sob a marca registada **Cutina^R CP** da Henkel, Alemanha;

iii) **monoestereato de glicerina** conhecido e disponível comercialmente sob a marca registada Imwitor^R (Fiedler, loc. cit. p. 906-907; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. página 225), particularmente Imwitor^R 960;

iv) **ácidos gordos sólidos**, tendo e.g., uma cadeia em C₁₂ até C₂₄, e.g., ácido esteárico e seus sais, e.g., estereato de alumínio e estereato de magnésio;

v) **ceras sólidas**, e.g., cera de abelha ou cera de carnauba; e

vi) misturas de quaisquer dos componentes i) até v).

Agentes de consistência estão preferivelmente presente numa quantidade de desde cerca de 1 até cerca de 30,5, e.g., desde cerca de 4 até cerca de 10 % por peso baseado no peso total da composição.

Se desejado, a composição da invenção pode conter **agentes gelificantes**. Agentes gelificantes adequados incluem carbómeros, e.g., polímeros de ligação cruzada de poli(ácido acrílico) como sejam os conhecidos e disponíveis comercialmente sob a marca registada Carbopol^R (Fiedler, loc. cit. p. 367-372; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. página 79). São preferidos Carbopol^R 974P e Carbopol^R 1342. Os agentes gelificantes estão preferivelmente presentes numa quantidade de desde cerca de 0,2 até cerca de 2 %, mais preferivelmente menos do que cerca de 1 % por peso baseado no peso total da composição.

As composições da invenção podem ainda incluir **agentes conservantes**, e.g., inibidores de crescimento de microorganismos como sejam metil- ou propil-parabeno, álcool fenílico, **álcool benzílico**, **propilenoglicol**, ácido sórbico e clorocresol como apropriado. Os agentes conservantes estão presentes preferivelmente numa quantidade de desde cerca de 0,05 até cerca de 1 % por peso baseado no peso total da composição.

As composições podem ainda incluir **anti-oxidantes** como sejam butil-hidroxitolueno, palmitato de ascorbilo, pirossulfito de sódio, butil-hidroxi-anisole, *p*-hidroxibenzoato de propilo, *p*-hidroxibenzoato de metilo e tocoferol, como apropriado. Os anti-oxidantes estão preferivelmente presentes numa quantidade de desde cerca de 0,01

até cerca de 2,5 % por peso baseado no peso total da composição.

Se desejado, podem ser incluídos **agentes modificadores de pH** para trazer o pH da composição para *e.g.*, entre cerca de 4 e 6, ou por adição de um sistema de tampão farmacologicamente aceitável ou por adição de solução (10 %) de hidróxido de sódio. Um pH de entre 4 e 6 é desejável para evitar irritação da pele e membrana mucosa.

Será apreciado que apesar dos excipientes terem sido descritos anteriormente por referência a uma função particular, qualquer excipiente pode ter funções alternativas ou múltiplas, *e.g.*, propileno glicol pode actuar como *e.g.*, componente hidrofílico e/ou agente conservante.

A composição da invenção pode ser preparada numa forma convencional por dissolução de uma quantidade apropriada de lavendustina nos componentes lipofílicos como seja o excipiente lipofílico e agente de consistência a temperaturas elevadas, *e.g.*, a temperatura desde cerca de 60 até cerca de 80°C e adição da fase aquosa sob agitação e homogeneização. Outros excipientes hidrofílicos, como agentes tamponantes, agentes gelificantes e conservantes são preferivelmente adicionados à fase aquosa. Os emulsionantes tanto podem ser adicionados aos componentes lipofílicos como hidrofílicos dependendo dos seus valores de HLB. Depois da homogeneização, a composição resultante é arrefecida para a temperatura ambiente sob agitação.

Em concordância, noutro aspecto a invenção providencia um **processo** para a preparação de uma composição da invenção, incluindo dissolução de um derivado da lavendustina de fórmula I como definido anteriormente ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em emoliente e opcionalmente outros componentes lipofílicos como sejam agentes de consistência, se presentes, preferivelmente a temperaturas elevadas, e.g., a temperatura desde cerca de 60 até cerca de 80°C e adição da fase aquosa, se presente, sob agitação e homogeneização.

As composições da invenção são indicadas para utilização nas indicações conhecidas de lavendustina, particularmente no tratamento de doenças hiperproliferativas como sejam ceratose actínica, verrugas anogenitais e ceratose seborreica e cancro da pele.

Portanto, noutro aspecto a invenção providencia uma composição da invenção **para utilização no tratamento de doenças hiperproliferativas** como sejam ceratose actínica, verrugas anogenitais e ceratose seborreica e cancro da pele.

Noutro aspecto a invenção providencia um **método para tratamento de doenças hiperproliferativas** como sejam ceratose actínica, verrugas anogenitais e ceratose seborreica e cancro da pele, incluindo a administração de uma

composição da invenção à pele ou membrana mucosa de um doente com necessidade desse tratamento.

Ainda noutro aspecto a invenção providencia a **utilização** de uma composição da invenção **na preparação de um medicamento** para o tratamento de doenças hiperproliferativas como sejam ceratose actínica, verrugas anogenitais e ceratose seborreica e cancro da pele.

A utilidade das composições da invenção pode ser observada em testes clínicos normalizados.

Um ensaio clínico representativo pode ser realizado da seguinte maneira:

O estudo aleatório controlado por veículo dentro do sujeito num único centro, duplamente cego, de uma composição da invenção numa dose de 0,1 até 2 % de agente activo por peso baseado no peso total da composição ao longo de e.g., 10 cm², correspondente a uma dose de cerca de 0,1 até 1 mg/cm², é realizado em sujeitos com ceratose actínica, verruga anogenital e/ou ceratose seborreica e cancro da pele. No total são tratados 15 até 36 sujeitos com a composição uma ou duas vezes diariamente durante até duas semanas. O efeito terapêutico no eritema, edema, pruridos, queimadura/ferroadada/dor e erosão é avaliado separadamente para cada lesão tratada. São avaliadas a tolerabilidade local e resultado cosmético de cada tratamento

e parâmetros de segurança de rotina, incluindo hematologia e parâmetros químicos do sangue. Verificou-se que as composições da invenção são eficazes.

A quantidade exacta de lavendustina e composição a ser administrada depende em vários factores, por exemplo a duração desejada do tratamento e a velocidade de libertação do agente activo. São obtidos resultados satisfatórios em sujeitos maiores, *e.g.*, humanos, com aplicação local ao longo da área a ser tratada de uma concentração de 0,01 até 10 % por peso baseado no peso total da composição, *e.g.*, 0,05 até 3 %, preferivelmente 0,1 até 2 %, mais preferivelmente 0,2 até 1 %, o mais preferivelmente cerca de 0,8 % de lavendustina uma vez ou várias vezes ao dia (por exemplo 1 até 5 vezes ao dia). Na generalidade, as composições podem ser aplicadas a áreas de pele e membranas mucosas tão pequenas quanto 1 cm² até tão grandes como 1 m². Enchimentos adequados de pele e membrana mucosa estão dentro do intervalo de 0,1 mg/cm² até 10 mg/cm², *e.g.*, 2 mg/cm² de composição de lavendustina.

Os seguintes Exemplos ilustram a invenção. São utilizadas as seguintes abreviaturas:

Ex. = Exemplo N°

V = volume

As formulações dos Exemplos 1 até 9 mostram boa estabilidade físico-química e são irritantes fracos até moderados como determinado *in vitro* utilizando um modelo de epiderme humana e também num estudo clínico (ver Exemplo 11).

Nos Exemplos 1 até 9 o composto A pode ser substituído por composto B ou composto C.

Exemplo 10: penetração *in vitro*

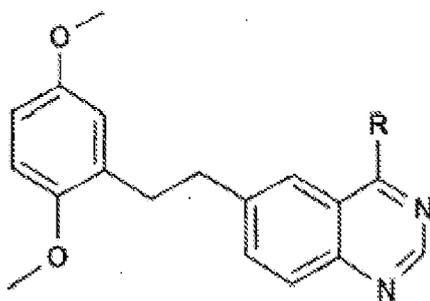
A penetração *in vitro* do composto A dos Exemplos 1 até 4 em pele de humano foi boa; concentração de composto A encontrada depois de 8 horas na epiderme foi entre 0,4 e 1,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (soro de gado/PBS 1:2 v/v; pH = 7,4).

Exemplo 11: estudo clínico

Trataram-se num total de 36 sujeitos com ceratose actínica uma ou duas vezes ao dia ao longo de até duas semanas com a composição do Exemplo 4. A formulação do Exemplo 4 foi eficaz. A tolerabilidade local e retorno cosmético foram bons. Os eventos adversos foram menores. Os níveis de plasma do composto A foram baixos, variando desde 0,034 até 3,3 ng/mL.

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica tópica contendo um derivado da lavendustina de fórmula I



em que R é metilo, metoxi ou etilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um emoliente.

2. Uma composição de acordo com a reivindicação 1, em que o emoliente é miristato de isopropilo.

3. Uma composição de acordo com a reivindicação 1 na forma de uma emulsão.

4. Uma composição de acordo com a reivindicação 3 na forma de uma emulsão óleo em água.

5. Uma composição farmacêutica tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 a qual evita elevada concentração local de lavendustina na pele ou membrana mucosa e é bem tolerada.

6. Um processo para a preparação de uma composição de acordo com a reivindicação 1, incluindo dissolução de um derivado da lavendustina de fórmula I como definido na reivindicação 1 ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em emoliente e opcionalmente outros componentes lipofílicos como sejam agentes de consistência, se presentes, preferivelmente a temperaturas elevadas, e.g., a temperatura desde cerca de 60 até cerca de 80°C e adição da fase aquosa, se presente, sob agitação e homogeneização.

7. A composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 4 para o tratamento de doenças hiperproliferativas como sejam ceratose actínica, verrugas anogenitais e ceratose seborreica, e cancro da pele.

8. Utilização de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças hiperproliferativas como sejam ceratose actínica, verrugas anogenitais e ceratose seborreica, e cancro da pele.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 8, em que a composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 deve ser administrada à pele ou membrana mucosa de um doente com necessidade de tratamento.

PE1675621

- 3 -

Lisboa, 24 de Abril de 2007