

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3297605

DAL TITOLO:

"COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE TOPICHE"

Depositata il:

\*\* \* \*\*

## DESCRIZIONE

### CAMPO DELL'INVENZIONE

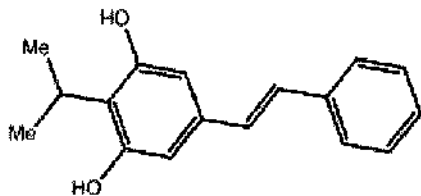
La presente invenzione si riferisce a composizioni farmaceutiche topiche in emulsione.

### BACKGROUND DELL'INVENZIONE

Una sfida per il chimico della formulazione è di preparare una composizione farmaceutica topica fisicamente stabile dove è stato riscontrato che il principio attivo è anche chimicamente stabile. Tali composizioni farmaceutiche dovrebbero:

- i. non irritare la pelle,
- ii. essere specificamente adatte a fornire il principio attivo sulla o nella pelle in modo da trattare una particolare condizione o disturbo dermatologico,
- iii. essere cosmeticamente eleganti per garantire che il paziente rispetti il regime di trattamento prescritto,
- iv. fornire la penetrazione del principio attivo negli strati appropriati della pelle e coinvolgere il target desiderato e
- v. ridurre al minimo l'esposizione sistemica ottenendo al tempo stesso un rilascio dermico/epidermico locale.

Un principio attivo di interesse da formulare in una composizione topica fisicamente e chimicamente stabile è il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene che ha la seguente formula:



Questo composto è anche noto come 5-[(E)-2-feniletetil]-2-(propan-2-il)benzen-1,3-diolo o 2-(1-Metiletil)-5-[(1E)-2-feniletetil]-1,3-benzenediolo.

Si ritiene che 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene sia stato originariamente divulgato da Paul et al, *Journal of Chemical Ecology* 1981 7(3): 589-

597 come un antibiotico. Li et al, *Applied and Environmental Microbiology* 1995 61(12): 4329-4333 hanno anche isolato il composto, ma da un ceppo batterico diverso e hanno ulteriormente dimostrato la sua attività fungicida. L'attività fungicida del composto è stata anche descritta nel documento WO 1995/003695 (Agro-Biotech Corporation). Il composto è ulteriormente descritto nel documento WO 2001/042231 (Welichem Biotech Inc.) e in US 7,868,047 ed essendo adatto al trattamento di varie condizioni dermatologiche fondamentali tra cui psoriasi e infiammazione. L'esempio 3 del brevetto US 7,868,047 descrive una formulazione in crema con un principio attivo realizzato in Galax Base. I richiedenti non sono stati in grado di accertare alcuna notazione compendiale o disponibilità di una base crema commerciale denominata "Galax" e pertanto la sua composizione rimane sconosciuta.

3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* è noto per essere sensibile all'ossidazione e alla fotodegradazione (vedere ad esempio Gao et al., *Journal of Polymer Research* 201118:1501-1508). Di conseguenza, rimane la necessità nella tecnica di una composizione topica comprendente 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* che sia chimicamente e fisicamente stabile, che rilasci il principio attivo nel sito d'azione desiderato nell'epidermide e/o nel derma, e che non iriti la pelle durante l'utilizzo.

#### **BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI**

La figura 1 illustra l'aspetto di un'emulsione non uniforme che era caratteristica delle formulazioni 2-14.

La figura 2 illustra l'aspetto di un'emulsione non uniforme che era caratteristica delle formulazioni 2-14 rispetto alla formulazione fisicamente stabile caratterizzata dalla formulazione 15-40.

La figura 3 illustra la quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* rilasciata nell'epidermide e nel derma dalle formulazioni 1, 12, 17 e 21-24.

La figura 4 illustra la quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* rilasciata nel fluido ricevente in 15 ore dalle formulazioni 1, 12, 17 e 21-24.

La figura 5 illustra la quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* rilasciata nel derma a 3, 6, 9, 12 e 15 ore dalle formulazioni 12 e 21.

La figura 6 illustra la quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* rilasciata nel fluido ricevente in 72 ore dalle formulazioni 12 e 21.

La figura 7 illustra la variazione percentuale dell'mRNA Cyp1A1 nella pelle umana ex vivo dopo la stimolazione Th17 dalle formulazioni 12, 17, 21 e 22.

La figura 8 illustra la quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* rilasciata nella pelle dei maialini di Gottingen dopo 7 giorni di dosaggio ripetuto.

La figura 9 illustra la quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* nel plasma di maialini di Gottingen dopo 7 giorni di dosaggio ripetuto. Come indicato nella presente, la "formulazione 12 (2,0%)" come utilizzato in tutto il documento, che include le figure 8 e 9 corrisponde alla formulazione

14.

#### **RIASSUNTO DELL'INVENZIONE**

In una forma di realizzazione, la presente invenzione prevede una composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente: 3,5-diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso in una quantità da circa il 5% a circa il 35% in peso, in base al peso totale della composizione,

uno stadio d'acqua, un tensioattivo in una quantità da circa l'1% a circa il 20% in peso, in base al peso totale della composizione e

un antiossidante; in cui la composizione in emulsione è omogenea, e in cui lo stadio oleoso è sostanzialmente priva di petrolo.

L'attivo può essere solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. Lo stadio oleoso può contenere olio minerale e quindi può essere presente un secondo componente dello stadio oleoso. Lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di petrolo. Se lo stadio oleoso contiene olio minerale, può quindi essere presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina come un trigliceride a catena media.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente una quantità efficace del principio attivo 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso in una quantità da circa il 5% a circa il 35% in peso, in base al peso totale della composizione, uno stadio d'acqua, un tensioattivo in una quantità da circa l'1% a circa il 20% in peso, in base al peso totale della composizione, e un antiossidante, in cui la composizione in emulsione è omogenea e in cui lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di petrolo, in cui il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o il suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione, e a condizione che se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina, come un trigliceride a catena media.

In una forma di realizzazione, l'attivo può essere solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. La composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione può avere una dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo inferiore a circa 35 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 25 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 15 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 10 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 5 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 5 micron.

stadio discontinuo è di circa o è inferiore a circa 1 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa circa 0,05 a circa 1 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,1 a circa 0,75 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di circa 0,5 micron. La composizione farmaceutica topica in emulsione può avere una dimensione media delle particelle dello stadio oleoso inferiore a circa 10 micron e/o l'attivo è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione per l'utilizzo nel trattamento di una condizione o disturbo dermatologico. Un paziente che ne ha bisogno può essere oggetto del trattamento. L'utilizzo può comprendere la somministrazione a detto paziente di una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione. In una forma di realizzazione, l'attivo è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina come un trigliceride a catena media.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione per l'utilizzo nel trattamento di una condizione o disturbo dermatologico. Un paziente che ne ha bisogno può essere oggetto del trattamento. L'utilizzo può comprendere la somministrazione a detto paziente di una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione, in cui il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione, e a condizione che se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina, come un trigliceride a catena media. In una forma di realizzazione, la condizione o disturbo dermatologico è una condizione o disturbo dermatologico infiammatorio. In un'altra forma di realizzazione, la condizione o disturbo dermatologico infiammatorio è dermatite atopica e/o psoriasi e/o acne.

In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce alla composizione farmaceutica topica in emulsione per l'utilizzo nel trattamento o nella profilassi di una condizione o disturbo dermatologico in un paziente umano.

In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce alla composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione per l'utilizzo in terapia.

In una forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso

della composizione in emulsione, e a condizione che se lo stadio oleoso comprende olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina, come un trigliceride a catena media.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita la composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione per l'utilizzo nel trattamento o nella profilassi di una condizione o disturbo dermatologico in un paziente umano. Nella forma di realizzazione il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione, e a condizione che se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina, come un trigliceride a catena media.

La composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione può essere utilizzata per ridurre l'irritazione in un paziente che ne ha bisogno. L'utilizzo può comprendere la somministrazione al paziente di una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione, in cui il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione, e a condizione che se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina come un trigliceride a catena media.

In una forma di realizzazione, la composizione in emulsione della presente invenzione è confrontata con quella della formulazione 1 o 12 (con % p/p di attivo comparabile).

In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica topica in emulsione può essere fornita per l'utilizzo nel miglioramento del tempo di residenza del principio attivo 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile nella pelle di un paziente che ne ha bisogno. L'utilizzo può comprendere la somministrazione a detto paziente di una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione.

In una forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione e a condizione che se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è che è un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina come un trigliceride a catena media. In una forma di realizzazione, la composizione in emulsione della presente invenzione è confrontata con quella della formulazione 1 o 12 (con % p/p comparabile di principio

attivo). In una forma di realizzazione, l'emulsione è omogenea e l'attivo è solubilizzato nello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di circa 5 micron o meno. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di circa 1 micron o meno.

In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica topica in emulsione può essere fornita per l'utilizzo nella riduzione degli effetti collaterali in un paziente a cui è somministrata una composizione contenente 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile. L'utilizzo può comprendere la somministrazione al paziente di un'emulsione farmaceutica topica dell'invenzione in cui l'attivo è solubilizzato nello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di circa 5 micron o meno. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di circa 1 micron o meno.

In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica topica in emulsione può essere fornita per l'utilizzo nella riduzione degli effetti collaterali in un paziente a cui è somministrata una composizione contenente 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile. L'utilizzo può comprendere la somministrazione al paziente di una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione in cui il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione, e a condizione che se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina come un trigliceride a catena media. In una forma di realizzazione, la composizione in emulsione della presente invenzione è confrontata con quella della formulazione 1 o 12, o una formulazione simile con principio attivo equivalente presente.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione in cui il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione, e in cui se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora nella composizione è presente un secondo componente dello stadio oleoso diverso dal petrolo.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione, in cui il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione, e in cui se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora nella composizione è presente un secondo componente dello stadio oleoso diverso dal petrolo.

In un'altra forma di realizzazione, lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di olio minerale e/o petrolo.

#### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

Oltre a creare una formulazione farmaceutica fisicamente e chimicamente stabile, la presente invenzione fornisce anche una formulazione farmaceutica che non sia irritante per la pelle all'applicazione e all'utilizzo, o sia meno irritante di qualsiasi formulazione precedente utilizzata nello sviluppo del principio attivo fino a oggi. Un altro aspetto dell'invenzione è una formulazione che non solo ha una penetrazione cutanea superiore e un impegno mirato dei recettori appropriati, ma ha anche una significativa esposizione non sistemica del principio attivo al paziente al momento dell'applicazione e dell'utilizzo.

In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente 3,5-diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso in una quantità da circa il 5% a circa il 35% in peso, in base al peso totale della composizione, uno stadio d'acqua, un tensioattivo in una quantità da circa l'1% a circa il 20% in peso, in base al peso totale della composizione, e un antiossidante; in cui la composizione in emulsione è omogenea, e in cui lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di petrolato. In una forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina, come un trigliceride a catena media. Il secondo componente dello stadio oleoso è utilizzato come un cosolvente per il principio attivo nello stadio oleoso della composizione in emulsione. Cioè, il componente del secondo stadio agisce come cosolvente miscibile in olio.

In una forma di realizzazione, la quantità del principio attivo solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione è presente in una quantità di  $\geq 50\%$  p/p, o  $\geq 60\%$  p/p, o  $\geq 70\%$  p/p, o  $\geq 80\%$  p/p, o  $\geq 90\%$  p/p o  $\geq 95\%$  p/p o  $\geq 98\%$  p/p, in base alla percentuale in peso del principio attivo. In una forma di realizzazione preferita  $\geq 95\%$  o  $\geq 98\%$  p/p del principio attivo è solubilizzato nello stadio oleoso dell'emulsione, producendo una composizione omogenea.

In una forma di realizzazione alternativa, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio d'acqua della composizione in emulsione. Poiché 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene non è solubile in acqua, per solubilizzare il principio attivo nello stadio d'acqua dell'emulsione può essere utilizzato un solvente organico miscibile in acqua (cioè un cosolvente miscibile in acqua). Opportunamente, il principio attivo solubilizzato nello stadio d'acqua della composizione in emulsione è presente in una quantità  $\geq 10\%$  p/p, o  $\geq 20\%$  p/p, o  $\geq 30\%$  p/p, o  $\geq 40\%$  p/p, o  $\geq 50\%$  p/p, o  $\geq 60\%$  p/p, o  $\geq 70\%$  p/p, o  $\geq 80\%$  p/p, o  $\geq 90\%$  p/p, o  $\geq 95\%$  p/p, in base alla percentuale in peso del principio attivo.

Quando utilizzato nella presente, il termine "D90" si riferisce al diametro della dimensione delle goccioline di olio di cui il 90% delle goccioline è inferiore a una dimensione particolare. In alternativa, il termine "D90" è definito come la dimensione in micron al di sotto della quale risiede il 90 per cento delle goccioline di olio su una base volumetrica. In una forma di realizzazione, il D90 della dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo nella composizione è inferiore a 15 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo secondo la presente invenzione ha un D90 inferiore a 5 micron.

Quando utilizzato nella presente, il termine "D50" si riferisce alla media o 50° percentile di cui le goccioline sono inferiori a una dimensione particolare. In alternativa, il termine "D50" è definito come la dimensione in micron al di sotto della quale risiede il 50 per cento delle goccioline di olio su una base volumetrica. In una forma di realizzazione, il D50 della dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo nella composizione è inferiore a 5 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo secondo la presente invenzione ha un D50 inferiore a 1 micron.

Metodi per la misurazione della distribuzione della dimensione delle goccioline di olio sono ben noti nella tecnica. In una forma di realizzazione, il diametro della dimensione delle goccioline di olio la dimensione delle goccioline di olio di distribuzione nella composizione secondo la presente invenzione possono essere misurati utilizzando tecniche di diffrazione laser. Apparecchi di diffrazione laser adatti includono, ad esempio, il Sympatec HELOS/QUIXEL, o il Malvern Laser Diffractonamer ottenibile da Malvern Instruments, Malvern, Regno Unito e altri.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione come qui descritta in cui la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 35 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 25 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 15 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 10 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 5 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di circa o è inferiore a circa 1 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,05 a circa 35 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,05 a circa 5 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,05 a circa 1 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,1 a circa 0,75 micron.

In una forma di realizzazione, almeno il 90% delle goccioline nello stadio oleoso dell'emulsione (ad esempio lo stadio discontinuo) ha una dimensione

delle goccioline di circa o inferiore a 1 micron. In un'altra forma di realizzazione almeno il 95, 97, 98 o 99% delle goccioline sono circa o meno di 1 micron.

In alternativa, o almeno in aggiunta a, almeno circa il 75%, o almeno circa l'85%, o almeno circa il 90%, della dimensione delle goccioline dell'olio in fase discontinua nell'emulsione ha una dimensione inferiore a circa 10 micron, o meno di circa 5 micron o meno di circa 1 micron, o meno di circa 0,75 micron. Qualsiasi combinazione delle percentuali di cui sopra e delle dimensioni delle goccioline può essere utilizzata per definire le goccioline di olio in una composizione della presente invenzione.

In una forma di realizzazione, la composizione in emulsione della presente invenzione ha opportunamente almeno una delle seguenti caratteristiche: un D50 del diametro medio delle goccioline inferiore a 1 micron quando misurato a 2-8 gradi °C; e/o se misurato a 25 gradi °C e 60% di UR e/o se misurato a 30 gradi °C a 6 mesi; o entrambi un diametro medio delle goccioline D50 inferiore a 1 micron quando misurato a 30 gradi °C a 6 mesi.

In un'altra forma di realizzazione, una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione può avere una dimensione media delle goccioline dello stadio oleoso inferiore a circa 5 micron. In un'altra forma di realizzazione l'attivo è solubilizzato nello stadio oleoso.

In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio oleoso è inferiore a circa 1 micron. In un'altra forma di realizzazione l'attivo è solubilizzato nello stadio oleoso.

I termini "emulsione" ed "emulsione olio in acqua" come utilizzati nella presente, e se non diversamente indicato o compreso dal contesto utilizzato, si riferiscono a un sistema di dispersione colloidale in cui l'olio liquido è disperso sotto forma di goccioline (lo stadio separato, denominato anche come "lo stadio non acquoso discontinuo" o "lo stadio discontinuo") in un terreno acquoso continuo (lo stadio continuo, denominata anche "lo stadio acquoso continuo" o "lo stadio continuo"). In alcune forme di realizzazione, almeno il 50% del principio attivo (p/p) è disciolto e rimane nell'emulsione. In alcune forme di realizzazione, almeno il 75% del principio attivo (p/p) è disciolto e rimane nell'emulsione. In alcune forme di realizzazione, come ulteriormente descritto nella presente, nello stadio discontinuo è presente più dell'85% del principio attivo.

### **3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene**

In una forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile è presente nella composizione in emulsione in una quantità da circa lo 0,01% a circa il 5% in peso, come da circa lo 0,05% a circa il 2% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile è presente in una quantità da circa lo 0,1% a circa l'1,0% in peso, in base al peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile è presente in una quantità di circa lo 0,25%, 0,30%, 0,40%, 0,50%, 0,75%, 1%

o 2% in peso, in base al peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile è presente in una quantità da circa lo 0,25% a circa lo 0,50% in peso.

### ***Stadio oleoso***

Le presenti composizioni in emulsione farmaceutiche topiche comprendono uno stadio oleoso. Opportunamente, lo stadio oleoso comprende uno o più oli e/o grassi.

Oli e grassi esemplificativi includono acidi grassi, esteri, esteri di glicerina, alcoli grassi, cere, steroli, insaponificabili, silossani, silani, lanolina, idrocarburi, oli essenziali, oli vegetali, oli minerali, oli animali e oli commestibili e loro miscele.

In una forma di realizzazione, l'olio e/o il grasso sono selezionati dal gruppo costituito da un estere e un estere di glicerina, e loro miscele. In un'altra forma di realizzazione, l'olio e/o il grasso è almeno un estere di glicerina.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un acido grasso. Esempi di acidi grassi includono, ma non sono limitati a, acido isostearico, acido oleico, acido stearico, acido linoleico, acido linolenico, acido miristico, acido palmitico, acido ricinoleico e acido arachidico, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un estere. Esteri esemplificativi includono, ma non sono limitati a, cocco-caprilato/caprato, dietilsebacato, diisopropil adipato, diisopropil dilinoleato, etil oleato, etilesil idrossistearato, glicole distearato, glicole stearato, idrossiottacosanil idrossistearato, isopropil isostearato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil stearato, metil glucosio sesquistearato, metil laurato, metil salicilato, metil stearato, miristil lattato, ottil salicilato, oleil oleato, PPG-20 metil glucosio etere distearato, propilenglicole diacetato, propilenglicole dicaprilato, propilenglicole monolaurato, propilenglicole monopalmitostearato, propilenglicole ricinoleato, triacetina e saccarosio distearato e loro miscele. In una forma di realizzazione, l'estere è dietilsebacato o diisopropil adipato.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un estere di glicerina. Esteri di glicerina esemplificativi includono, ma non sono limitati a, gliceridi caprilici/caprici, trigliceride caprilico/caprico, trigliceride caprilico/caprico/succinico, capril glucoside, cetearil glucoside, cocogliceridi, decil glucoside, lauril glucoside, gliceril citrato, gliceril isostearato, gliceril laurato, gliceril monostearato, gliceril oleato, gliceril palmitato, gliceril ricinoleato, gliceril stearato, mono e digliceride, PEG-12 gliceril laurato, PEG-120 gliceril stearato, poligliceril-3 oleato, poliossigliceril stearato, gliceridi di sego e trigliceridi a catena media (MCT), e loro miscele. In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso dell'emulsione comprende trigliceridi a catena media. In una forma di realizzazione, la lunghezza del carbonio del trigliceride a catena media è da C6 a C12. In un'altra forma di realizzazione, la lunghezza del carbonio del trigliceride a catena media è da C6 a C8.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un alcol grasso. Alcoli grassi esemplificativi includono, ma non sono limitati a, alcol

caprilico, alcol decilico, alcol laurilico, alcol miristilico, alcol beeenilico, alcol lanolinico, alcol arachidilico, alcol oleilico, alcol di palma, alcol isocetilico, alcol cetilico e alcol stearilico, loro miscele. In una forma di realizzazione, l'alcol grasso è una miscela di alcol cetilico e alcol stearilico.

Opportunamente, il rapporto tra alcol cetilico e alcol stearilico è circa da 2:1 a circa 1:9.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende una cera. Cere esemplificative includono, ma non sono limitate a, cera d'api, cera di carnauba, cera d'api PEG-1 dimeticone, cera d'api di dimeticonolo, cera di lanolina, cera microcristallina, cera bianca, cera candelilla, cera di paraffina, cera emulsionante, cera d'api PEG-8, cera gialla, cera di esteri cetilici, cera di gommalacca e cera d'api sintetica, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende uno sterolo. Steroli esemplificativi includono, ma non sono limitati a, steroli di Brassica Campestris, esteri di colesterolo C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>/lanosterolo, steroli di canola, colesterolo, colesteroli di lanolina, steroli di glicina soia, fitosterolo PEG-20 e fitosteroli, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un silossano e/o silano. Silossani e silani esemplificativi includono, ma non sono limitati a, dimeticone, ciclometicone, simeticone, fenil dimeticone, ciclopentasilossano, ciclotetrasilossano, dimetilsilossano e polimero reticolato dimeticone, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un idrocarburo. Idrocarburi esemplificativi includono, ma non sono limitati a, dodecano, petrolato, squalano, squalene e paraffina, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un olio essenziale. Oli essenziali esemplificativi includono, ma non sono limitati a, olio di primula, olio di rosa, olio di eucalipto, olio di borragine, olio di bergamotto, olio di camomilla, olio di citronella, olio di lavanda, olio di menta piperita, olio di pino, olio di aghi di pino, olio di menta verde, olio di tea tree e olio di tè del Canada e loro miscele.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un olio vegetale. Oli vegetali esemplificativi includono, ma non sono limitati a, olio di mandorle, olio di anice, olio di canola, olio di ricino, olio di cocco, olio di mais, olio di avocado, olio di semi di cotone, olio d'oliva, olio di palmisti, olio di arachidi, olio di girasole, olio di cartamo e olio di soia, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso può comprendere un olio minerale. Gli oli minerali esemplificativi includono, ma non sono limitati a, olio minerale e olio minerale leggero. Se lo stadio oleoso comprende olio minerale, nella formulazione è presente un altro componente nello stadio oleoso. In una forma di realizzazione, la composizione in emulsione comprende uno stadio oleoso che è sostanzialmente privo di olio minerale. In

una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un olio commestibile. Oli commestibili esemplificativi includono, ma non sono limitati a, olio di cannella, olio di chiodi di garofano, olio di limone e olio di menta piperita, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso dell'emulsione comprende un estere di glicerina che è un trigliceride a catena media (MCT). Opportunamente, l'MCT è presente in una quantità da circa il 2% a circa il 30% in peso, in base al peso totale della composizione, come circa il 2%, circa il 5%, circa il 10%, circa il 15%, circa il 20%, circa il 25% o circa il 30% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, lo stadio oleoso dell'emulsione comprende MCT in una quantità da circa il 5% a circa il 30% in peso, in base del peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, lo stadio oleoso dell'emulsione comprende MCT in una quantità da circa il 5% a circa il 20% in peso, in base del peso totale della composizione. In altre forme di realizzazione, l'MCT è presente in una quantità da circa il 10% in peso, in base al peso totale della composizione.

In una forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un olio e/o grasso in una quantità da circa il 5% a circa il 45% in peso, come da circa il 5% a circa il 35% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un olio e/o grasso in una quantità da circa il 5% a circa il 25% in peso, in base al peso totale della composizione. In ancora un'altra forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un olio e/o grasso in una quantità da circa il 5% a circa il 15% in peso, in base al peso totale della composizione.

#### ***Stadio d'acqua***

Le presenti composizioni farmaceutiche topiche in emulsione comprendono uno stadio acquoso o di acqua comprendente acqua. Opportunamente, l'acqua è presente nella composizione in una quantità da circa il 25% a circa l'85% in peso, in base al peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, l'acqua è presente nella composizione in una quantità da circa il 30% a circa l'80% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, l'acqua è presente in una quantità da circa il 55% a circa il 75% in peso, in base al peso totale della composizione.

#### ***Tensioattivo***

Le composizioni farmaceutiche topiche in emulsione comprendono un tensioattivo. In una forma di realizzazione, il tensioattivo è una miscela di due o più tensioattivi. Come utilizzato nella presente, un tensioattivo è un composto che abbassa la tensione superficiale tra due liquidi o tra un liquido e un solido. I tensioattivi possono anche agire come detergenti, agenti bagnanti, emulsionanti, agenti schiumogeni e disperdenti. Come ulteriormente utilizzato nella presente, un emulsionante è equivalente a un tensioattivo.

Il tensioattivo è presente nella composizione in una quantità da circa l'1% a circa il 20% in peso. In una forma di realizzazione, il tensioattivo è presente in una composizione da circa il 5% a circa il 15% in peso, in base al peso totale della composizione.

L'equilibrio idrofilo/lipofilo (HLB) di un tensioattivo descrive l'affinità del tensioattivo nei confronti di acqua o olio. La scala HLB va da 1 (totalmente lipofilo) a 20 (totalmente idrofilo), con 10 che rappresenta un equilibrio uguale di entrambe le caratteristiche. I tensioattivi lipofili tendono a formare

emulsioni acqua in olio (a/o), i tensioattivi idrofili tendono a formare emulsioni olio in acqua (o/a). L'HLB di una miscela di due tensioattivi è uguale alla frazione in peso del tensioattivo A moltiplicata per il suo valore HLB più la frazione in peso del tensioattivo B per il suo valore HLB (media ponderata).

In una forma di realizzazione, il tensioattivo comprende uno o più tensioattivi non ionici. In un'altra forma di realizzazione, il tensioattivo comprende due o più tensioattivi non ionici e la media ponderata dei valori HLB dei due o più tensioattivi non ionici è da circa 10 a circa 20. In ancora un'altra forma di realizzazione, il tensioattivo comprende due o più tensioattivi non ionici e la media ponderata dei valori HLB dei due o più tensioattivi non ionici è da circa 1 a circa 10.

Tensioattivi non ionici adatti secondo l'invenzione includono, ma non sono limitati a, eteri di alcol grasso etossilati, oli di ricino PEG, esteri di PEG, esteri di propilenglicole, esteri o derivati glicerilici, eteri polimerici, derivati di sorbitano, alcoli grassi, cere emulsionanti, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico è un etere di alcol grasso etossilato. Eteri di alcol grasso etossilati esemplificativi includono, ma non sono limitati a, steareth-2, steareth-10, steareth-20, steareth-21, steareth-40, steareth-100, beheneth-10, cetareth-2, cetareth-3, cetareth-5, cetareth-6, cetareth-10, cetareth-12, cetareth-15, cetareth-20, cetareth-21, cetareth-22, cetareth-25, cetareth-30, cetareth-31, cetareth-32, cetareth-33, ceteth-2, ceteth-10, ceteth-20, ceteth-23, choleth-24, isoceteth-20, laureth-2, laureth-3, laureth-4, laureth-5, laureth-9, laureth-10, laureth-12, laureth-15, laureth-20, laureth-21, laureth-22, laureth-23, nonossinolo-9, nonossinolo-15, ottoxinolo-1, ottoxinolo-9, oleth-2, oleth-5, oleth-10, oleth-20, C20-40 pareth-24 e trideceth-10, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico è un olio di ricino PEG. Esempi di oli di ricino PEG includono, ma non sono limitati a, olio di ricino idrogenato PEG-7, olio di ricino idrogenato PEG-25, olio di ricino PEG-30, olio di ricino PEG-33, olio di ricino PEG-35, olio di ricino PEG-36, Olio di ricino PEG-40, olio di ricino idrogenato PEG-40, olio di ricino PEG-50, olio di ricino idrogenato PEG-54, olio di ricino PEG-60 e olio di ricino idrogenato PEG-60 e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico è un estere PEG. Esteri di PEG esemplificativi includono, ma non sono limitati a, PEG-4 dilaurato, PEG-150 distearato, PEG-12 gliceril laurato, PEG-120 gliceril stearato, PEG-6 isostearato, PEG-4 laurato, PEG-8 laurato, PEG-20 metil glucosio sesquistearato, PEG-5 oleato, PEG-6 oleato, PEG-10 oleato, PEG-25 propilenglicole stearato, PEG-2 stearato, PEG-6 stearato, PEG-6-32 stearato, PEG-8 stearato, PEG-9 stearato, PEG-20 stearato, PEG-40 stearato, PEG-45 stearato, PEG-50 stearato e PEG-100 stearato, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico è un estere di propilenglicole. Esteri di propilenglicole esemplificativi includono, ma non sono limitati a, propilenglicole laurato, propilenglicole palmitostearato, propilenglicole ricinoleato e propilenglicole stearato, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico è un estere o derivato glicerilico. Esteri e derivati glicerilici esemplificativi includono, ma non sono limitati a, gliceril beenato, gliceril dibeenato, gliceril dioleato, gliceril distearato, gliceril isostearato, gliceril laurato, gliceril linoleato, gliceril monostearato, gliceril oleato, gliceril palmitato, gliceril ricinoleato, gliceril stearato, PEG-23 gliceril cocoato, PEG-6 gliceridi caprilici/caprici, PEG-7 gliceril cocoato, poligliceril-10 diisostearato, poligliceril-2 diisostearato, poligliceril-3 diisostearato e poligliceril-6 diisostearato, PEG-12 gliceril laurato, PEG-120 gliceril stearato, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico è un etere polimerico. Eteri polimerici esemplificativi includono, ma non sono limitati a, polossamero 124, polossamero 181, polossamero 182, polossamero 184, polossamero 188, polossamero 237, polossamero 331, polossamero 338 e polossamero 407, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico è un derivato del sorbitano. Derivati del sorbitano esemplificativi includono, ma non sono limitati a, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, isostearato di sorbitano, monolaurato di sorbitano, monooleato di sorbitano, monopalmitato di sorbitano, monostearato di sorbitano, sesquioleato di sorbitano, trioleato di sorbitano e tristearato di sorbitano, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico è un alcol grasso. Alcoli grassi esemplificativi includono, ma non sono limitati a, alcol isostearilico, alcol caprilico, alcol decilico, alcol laurilico, alcol miristilico, alcol beenilico, alcol lanolinico, alcol arachidilico, alcol oleilico, alcol di palma, alcol isocetilico, alcol cetilico, alcol stearilico e alcol cetearilico, e loro miscele. In una forma di realizzazione, l'alcol grasso è una miscela di alcol cetilico e alcol stearilico, noto come alcol cetearilico (noto anche come alcol cetostearilico).

In una forma di realizzazione, il tensioattivo non ionico è una cera emulsionante, ad esempio una cera emulsionante non ionica nota anche come cera emulsionante NF, o cera emulsionante BP. In una forma di realizzazione, la cera emulsionante è una miscela di alcol cetearilico e polisorbato 60. In un'altra forma di realizzazione, la cera emulsionante è una miscela brevettata nota come "Polawax NF"<sup>TM</sup> (Croda Inc, Edison, NJ, USA).

In una forma di realizzazione, il tensioattivo comprende uno o più eteri di alcol grasso etossilati. In un'altra forma di realizzazione, l'etere di alcol grasso etossilato è una miscela di steareth-2 e steareth-20.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo comprende una miscela di un etere di alcol grasso etossilato e un derivato del sorbitano. In un'altra forma di realizzazione, la miscela di un etere di alcol grasso etossilato e un derivato di sorbitano è una miscela di steareth-2, steareth-20 e polisorbato 80.

In una forma di realizzazione, quando nella formulazione sono presenti 2 tensioattivi, ciascun tensioattivo è presente in una quantità da circa lo 0,5% a circa il 5% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, quando nella formulazione sono presenti 3

tensioattivi, ciascun tensioattivo è presente in una quantità da circa lo 0,5% a circa il 5% in peso, in base al peso totale della composizione. Allo stesso modo, se sono presenti 4 o più tensioattivi, ciascuno è presente in una quantità da circa lo 0,5% a circa il 5% in peso, in base al peso totale della composizione.

In una forma di realizzazione, il tensioattivo comprende una miscela di un etere di alcol grasso etossilato e una cera emulsionante. In un'altra forma di realizzazione, il tensioattivo comprende una miscela di un etere di alcol grasso etossilato, un derivato del sorbitano e una cera emulsionante. Opportunamente, la miscela di un etere di alcol grasso etossilato e una cera emulsionante è una miscela di steareth-2, steareth-20 e Polawax™ NF. Opportunamente, la miscela di un etere di alcol grasso etossilato, un derivato del sorbitano e una cera emulsionante è una miscela di steareth-2, steareth-20, polisorbato 80 e Polawax™ NF. In una forma di realizzazione alternativa, il tensioattivo comprende una miscela di un etere di alcol grasso etossilato e un alcol grasso. Opportunamente, la miscela di un etere di alcol grasso etossilato e un alcol grasso è una miscela di steareth-2, steareth-20 e alcol cetearilico.

In un'altra forma di realizzazione, il tensioattivo comprende una miscela di un etere di alcol grasso etossilato, un derivato del sorbitano e un alcol grasso. Opportunamente, la miscela di un etere di alcol grasso etossilato, un derivato del sorbitano e un alcol grasso è una miscela di steareth-2, steareth-20, polisorbato 80 e alcol cetearilico.

#### ***Antiossidante***

Le presenti composizioni in emulsione farmaceutiche topiche comprendono un antiossidante. In una forma di realizzazione, l'antiossidante è una miscela di due o più antiossidanti.

Esempi di antiossidanti includono, ma non sono limitati a, idrossitoluene butilato (BHT), idrossianisolo butilato (BHA), tocoferolo, gallato di propile, vitamina E TPGS e terz-butildrochinone (TBHQ), e loro miscele. In una forma di realizzazione, l'antiossidante è selezionato dal gruppo costituito da idrossitoluene butilato, gallato di propile e tocoferolo, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, l'antiossidante è idrossitoluene butilato. In un'altra forma di realizzazione, l'antiossidante è propil gallato. In ancora un'altra forma di realizzazione, l'antiossidante è una miscela di idrossitoluene butilato e propil gallato.

In una forma di realizzazione, l'antiossidante è utilizzato in combinazione con un agente chelante per prevenire o ridurre al minimo le reazioni catalizzate da metalli, come reazioni catalizzate da ioni ferro, nichel, rame, magnesio, calcio, zinco o alluminio.

Opportunamente, l'antiossidante è presente nella composizione in una quantità da circa lo 0,001% a circa il 5% in peso, in base al peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, l'antiossidante è presente in una quantità da circa lo 0,01% all'1% in peso, come circa lo 0,05% in peso

o circa lo 0,1% in peso, in base al peso totale della composizione.

#### ***Eccipienti dermatologicamente accettabili***

Le presenti composizioni farmaceutiche topiche in emulsione possono inoltre comprendere uno o più eccipienti dermatologicamente accettabili aggiuntivi. Esempi di ulteriori eccipienti dermatologicamente accettabili includono, ma non sono limitati a, un agente di regolazione del pH, un agente chelante, un conservante, un cosolvente, un potenziatore di penetrazione, un umettante, un addensante o gelificante o un agente di costruzione della viscosità, una fragranza, un colorante, e loro miscele.

In una forma di realizzazione, l'eccipiente dermatologicamente accettabile aggiuntivo è un conservante. In una forma di realizzazione, l'eccipiente dermatologicamente accettabile aggiuntivo è almeno un cosolvente. In una forma di realizzazione, l'eccipiente dermatologicamente accettabile aggiuntivo è selezionato dal gruppo costituito da un agente di regolazione del pH, un agente chelante, un conservante e un cosolvente e loro miscele.

In un'altra forma di realizzazione, l'eccipiente dermatologicamente accettabile comprende una miscela di un agente di regolazione del pH, un agente chelante, un conservante e un cosolvente.

In una forma di realizzazione, l'emulsione è un'emulsione olio in acqua. In un'altra forma di realizzazione, l'emulsione è un'emulsione acqua in olio. Opportunamente, l'emulsione può essere formulata come una crema. La crema può essere una crema olio in acqua o una crema acqua in olio. In una forma di realizzazione particolare, la crema è una crema olio in acqua.

In un'altra forma di realizzazione, l'emulsione può essere formulata come una lozione. La lozione può essere una lozione olio in acqua o una lozione acqua in olio.

#### ***Agente di regolazione del pH***

Le presenti composizioni farmaceutiche topiche in emulsione possono inoltre comprendere un agente di regolazione del pH.

In una forma di realizzazione, l'agente di regolazione del pH è un acido, un sale acido o una loro miscela. Opportunamente, l'acido è selezionato dal gruppo costituito da acido lattico, acido acetico, acido maleico, acido succinico, acido citrico, acido benzoico, acido borico, acido sorbico, acido tartarico, acido edetico, acido fosforico, acido nitrico, acido solforico e acido cloridrico, e loro miscele.

In un'altra forma di realizzazione, l'agente di regolazione del pH è un tampone. Opportunamente, il tampone è selezionato dal gruppo costituito da citrato/acido citrico, acetato/acido acetico, fosfato/acido fosforico, propionato/acido propionico, lattato/acido lattico, ammonio/ammoniaca e edetato/acido edetico. In una forma di realizzazione, l'agente di regolazione del pH è un tampone che è citrato/acido citrico.

Opportunamente, l'agente di regolazione del pH è presente nella composizione in una quantità da circa lo 0,01% a circa il 10% in peso, in base al

peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, il pH della composizione è regolato con un agente di regolazione del pH a un pH da circa 4 a circa 7, come da circa 4,5 a circa 6,5.

### ***Agenti chelanti***

Le presenti composizioni farmaceutiche topiche in emulsione possono inoltre comprendere un agente chelante. In una forma di realizzazione, l'agente chelante è una miscela di due o più agenti chelanti. Come descritto nella presente, le composizioni dell'invenzione possono comprendere una miscela di un agente chelante e un antiossidante, dove entrambi gli eccipienti agiscono per prevenire o ridurre al minimo le reazioni di degradazione ossidativa nella composizione.

Agenti chelanti esemplificativi includono, ma non sono limitati a, acido citrico, acido glucuronico, esametafosfato di sodio, esametafosfato di zinco, acido etilendiamminotetraacetico (EDTA), fosfonati, loro sali e loro miscele. L'acido etilendiamminotetraacetico è anche noto come acido edetico.

In una forma di realizzazione, l'agente chelante è EDTA o un suo sale, come sali di potassio, sodio o calcio di EDTA. In una forma di realizzazione, l'EDTA o un suo sale è EDTA disodico. In un'altra forma di realizzazione, l'agente chelante è acido citrico. In ancora un'altra forma di realizzazione, le composizioni dell'invenzione comprendono una miscela di un agente chelante e un antiossidante che è una miscela di EDTA o un suo sale e propil gallato. In un'ulteriore forma di realizzazione, le composizioni dell'invenzione comprendono una miscela di un agente chelante e di un antiossidante che è una miscela di EDTA o un suo sale e BHT. In una forma di realizzazione, le composizioni dell'invenzione comprendono una miscela di un agente chelante e un antiossidante che è una miscela di EDTA disodico e BHT.

In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, le composizioni comprendono una miscela di un agente chelante e un antiossidante che è una miscela di acido citrico e propil gallato. In una forma di realizzazione, le composizioni dell'invenzione comprendono una miscela di un agente chelante e un antiossidante che è una miscela di acido citrico e BHT.

Opportunamente, l'agente chelante è presente nella composizione in una quantità da circa lo 0,01% a circa l'1% in peso, in base al peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, l'agente chelante è presente nella composizione in una quantità di circa lo 0,1% in peso, in base al peso totale della composizione.

### ***Conservanti***

Le presenti composizioni farmaceutiche topiche in emulsione possono inoltre comprendere un conservante. In una forma di realizzazione, il conservante è una miscela di due o più conservanti.

Conservanti esemplificativi includono, ma non sono limitati a, alcol benzilico, imidazolidinil urea, diazolidinil urea, alcol diclorobenzilico,

cloroxilenolo, metilparabene, etilparabene, propilparabene, butilparabene, fenossietanolo, acido sorbico, acido benzoico, loro sali e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il conservante è selezionato dal gruppo costituito da alcol benzilico, fenossietanolo e acido benzoico e loro miscele.

In una forma di realizzazione, il conservante è alcol benzilico. In un'altra forma di realizzazione, il conservante è fenossietanolo. In ancora un'altra forma di realizzazione, il conservante è acido benzoico.

Opportunamente, il conservante è presente nella composizione in una quantità da circa lo 0,01% a circa il 2% in peso, in base al peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, il conservante è presente nella composizione in una quantità di circa lo 0,25% in peso, in base al peso totale della composizione.

### ***Cosolvente***

Le composizioni farmaceutiche topiche in emulsione possono inoltre comprendere un cosolvente. La funzione del cosolvente è di aiutare a solubilizzare il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile nello stadio oleoso e/o nello stadio d'acqua della composizione in emulsione, come desiderato. Un cosolvente miscibile in olio può essere utilizzato per aiutare a solubilizzare il principio attivo nello stadio oleoso, e un cosolvente miscibile in acqua può essere utilizzato per aiutare a solubilizzare il principio attivo nello stadio d'acqua. In una forma di realizzazione, il cosolvente è utilizzato per aiutare a solubilizzare nello stadio oleoso della composizione.

In una forma di realizzazione, il cosolvente è una miscela di due o più cosolventi.

Co-solventi esemplificativi includono, ma non sono limitati a, alcoli come etanolo, isopropanolo, alcol t-butilico, alcol amilico, alcol benzilico, cicloesandimetanolo, alcol diacetico, alcol esilico, alcol tetraidrofurfurilico e dietilenglicole monoetiletere; acidi carbossilici come acido acetico o acido multicarbossilico; dioli come 1,2-esandiolo, butilenglicole, dietilenglicole, dipropilenglicole, etil esandiolo, etilenglicole, esilenglicole, pentilenglicole, propilenglicole, propilenglicole monolaurato, tetraetilenglicole, trietilenglicole, tripropilenglicole e polietilenglicole; polioli come butantriolo, glicerolo e 1,2,6-esantriolo; esteri come butil stearato, C12-15 alchil benzoato, C12-15 alchil lattato, trigliceride caprilico/caprico, cetearil etilesanoato, cetearil isononanoato, cetil ottanoato, cetil palmitato, cocco-caprilato/caprato, cocogliceridi, decil oleato, dibutil adipato, dicaprilil carbonato, dietilesil adipato, dietilesil succinato, diisopropil adipato, diottil malato, di-PPG-2 myreth-10 adipato, di-PPG-3 miristil etere adipato, etil oleato, etilesil cocoato, etilesil idrossistearato, etilesil palmitato, etilesil pelargonato, etilesil stearato, esil laurato, esildecil laurato, esildecil stearato, isocetil stearato, isocetil stearyl stearato, isodecil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isostearil neopentanoato, isotridecil isononanoato, lauril lattato, miristil lattato, miristil miristato, ottildodecil stearyl stearato, oleil erucato, oleil oleato, tetracaprilato/caprato di pentaeritritile, pentaeritritile tetraisostearato, PPG-2 miristil etere propionato, dicaprilato/dicaprato di propilenglicole, propilenglicole isostearato, propileptil

caprilato e stearil ottanoatodimetil isosorbide e propilene carbonato.

In una forma di realizzazione, il cosolvente è propilenglicole. In un'altra forma di realizzazione, il cosolvente è una miscela di propilenglicole e dietilenglicole monoetiletere.

Opportunamente, il cosolvente è presente nella composizione in una quantità da circa l'1% a circa il 30% in peso, come da circa il 5% a circa il 20% in peso, in base al peso totale della composizione.

#### ***Potenziatore di penetrazione***

Le presenti composizioni farmaceutiche topiche in emulsione possono inoltre comprendere un potenziatore di penetrazione. In una forma di realizzazione, il potenziatore di penetrazione è una miscela di due o più potenziatori di penetrazione. Il cosolvente o la miscela di due o più cosolventi descritti nella presente può fungere da potenziatore di penetrazione.

Potenziatori di penetrazione esemplificativi includono, ma non sono limitati a, acidi grassi, esteri di acidi grassi, alcoli grassi, pirrolidoni, solfossidi, alcoli, dioli e polioli e loro miscele.

Acidi grassi esemplificativi includono, ma non sono limitati a, acido oleico, acido caprico, acido esanoico, acido laurico, acido linoleico, acido linolenico, acido propionico e acido vaccenico e loro miscele.

Esteri di acidi grassi esemplificativi includono, ma non sono limitati a, glicerolo monolaurato, glicerolo monooleato, glicerolo monolinoleato, isopropil isostearato, isopropil palmitato, isopropil miristato, dietilsebacato, sorbitano monopalmitato, sorbitano oleato, sorbitano dilaurato, sorbitano trioleato, propilenglicole monolaurato e saccarosio monolaurato, e loro miscele.

Alcoli grassi esemplificativi includono, ma non sono limitati a, alcol cetilico, alcol stearilico, decanolo, tridecanolo, alcol laurilico, alcol linolenico e alcol oleilico, e loro miscele.

Pirrolidoni esemplificativi includono, ma non sono limitati a, N-metil pirrolidone, 2-pirrolidone e N-cicloesil-2-pirrolidone, e loro miscele.

Solfossidi esemplificativi includono, ma non sono limitati a, dimetilsolfossido e decilmetilsolfossido, e loro miscele.

Alcoli esemplificativi includono, ma non sono limitati a, alcoli inferiori (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) e dietilenglicole monoetiletere, e loro miscele.

Dioli esemplificativi includono, ma non sono limitati a, 1,2-esandiolo, butilenglicole, dietilenglicole, dipropilenglicole, esandiolo etilico, glicole etilenico, glicole esilenico, glicole pentilenico, glicole propilenico, propilenglicole monolaurato, glicole tetraetilenico, glicole trietilenico, tripilenglicole, polietilenglicole e polipropilenglicole, e loro miscele.

Polioli esemplificativi includono, ma non sono limitati a, butantriolo, glicerolo e 1,2,6-esantriolo, e loro miscele.

Opportunamente, il potenziatore di penetrazione è presente nella composizione in una quantità da circa lo 0,5% a circa il 40% in peso, come da circa l'1% a circa il 20% in peso o da circa il 5% a circa il 15% in peso, in base al peso totale della composizione.

#### **Agente gelificante**

Le presenti composizioni farmaceutiche topiche possono inoltre comprendere un agente gelificante. In una forma di realizzazione, l'agente gelificante è una miscela di due o più agenti gelificanti.

Agenti gelificanti esemplificativi includono, ma non sono limitati a, agar, alginato, arabinosilano, carragenina, carbosimetilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, cellulosa, caglio, gelatina, gellano,  $\beta$ -glucano, gomma adragante, gomma di guar, gomma arabica, farina di semi di carruba, pectina, amido, un carbomero, copolimeri di acrilato, silice, gomma di xantano, loro sali o una loro combinazione o miscela.

Opportunamente, l'agente gelificante è presente nella composizione in una quantità da circa lo 0,1% a circa il 2% in peso, in base al peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, l'agente gelificante è presente nella composizione in una quantità da circa lo 0,2% a circa l'1% in peso, in base al peso totale della composizione.

Il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è applicato al paziente per una malattia o un disturbo dermatologico in una formulazione dermatologicamente accettabile. Queste formulazioni includono qualsiasi dei vari eccipienti noti che possono essere applicati localmente e che consentiranno una diffusione uniforme del principio attivo sull'area interessata, una rapida asciugatura e/o una maggiore penetrazione. Esempi di formulazioni adatte includeranno soluzioni, latte, creme, unguenti, gel, lozioni, spray, aerosol, schiume o sospensioni.

#### *Soluzione acquosa*

In una forma di realizzazione, la formulazione dermatologicamente accettabile è una soluzione acquosa. In questa forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende acqua in una quantità da circa il 50% a circa il 99,9% in peso, o da circa il 70% a circa il 99,9% in peso. Opportunamente, il pH della composizione è regolato a un pH compreso tra circa 2 e circa 6, ma preferibilmente tra circa 4 e circa 6, come tra circa 4,5 e circa 5,5. La soluzione acquosa topica può anche comprendere uno o più di un cosolvente, un umettante, un agente chelante, un antiossidante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione come descritto nella presente.

#### *Gel acquoso*

In una forma di realizzazione, la formulazione dermatologicamente accettabile è un gel acquoso. In questa forma di realizzazione, la composizione

farmaceutica comprende acqua in una quantità da circa il 50% a circa il 99% in peso, come da circa il 70% a circa il 99% in peso. Opportunamente, il pH della composizione è regolato a un pH compreso tra circa 2 e circa 6, ma più in particolare tra circa 4 e circa 6, o tra circa 4,5 e circa 5,5. Inoltre, in questa forma di realizzazione, la composizione farmaceutica comprenderà anche un agente gelificante adatto. La composizione può inoltre comprendere un cosolvente, un umettante, un agente chelante, un antiossidante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela.

#### *Gel idroalcolico*

In una forma di realizzazione la formulazione dermatologicamente accettabile è un gel idroalcolico. La soluzione idroalcolica dell'invenzione può essere addensata con un agente gelificante per formare un gel idroalcolico.

In una forma di realizzazione, il gel idroalcolico comprende acqua, un alcol inferiore e un agente gelificante adatto. La composizione può inoltre comprendere uno o più di un cosolvente, un agente di regolazione del pH, un umettante, un agente chelante, un antiossidante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione.

#### *Soluzione anidra*

In una forma di realizzazione la formulazione dermatologicamente accettabile è una soluzione anidra, cioè una soluzione che è sostanzialmente priva o priva di acqua. In una forma di realizzazione, la soluzione anidra è priva di acqua. In un'altra forma di realizzazione, la soluzione anidra è sostanzialmente priva di acqua.

In una forma di realizzazione, la soluzione anidra comprende un veicolo anidro. In una forma di realizzazione, il veicolo anidro comprende uno o più solventi selezionati dal gruppo costituito da un alcol inferiore (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un diolo e un poliolo.

Opportunamente, l'alcol inferiore è selezionato dal gruppo costituito da etanolo, propanolo, isopropanolo, alcol n-butilico e alcol t-butilico e loro miscele. In una forma di realizzazione, l'alcol inferiore è etanolo. In un'altra forma di realizzazione, l'alcol inferiore è una miscela di etanolo e uno o più altri alcoli inferiori.

Opportunamente, il diolo è selezionato dal gruppo costituito da 1,2-esandiolo, butilenglicole, dietilenglicole, dipropilenglicole, esandiolo etilenico, etilenglicole, esilenglicole, pentilenglicole, propilenglicole, propilenglicole monolaurato, tetraetilenglicole, trietilenglicole, tripropilenglicole e polietilenglicole.

Opportunamente, il poliolo è selezionato dal gruppo costituito da butantriolo, glicerolo e 1,2,6-esantriolo.

In una forma di realizzazione, il veicolo anidro comprende una miscela di etanolo e propilenglicole. In un'altra forma di realizzazione, il veicolo

anidro comprende una miscela di etanolo, propilenglicole e polietilenglicole. In ancora un'altra forma di realizzazione, il veicolo anidro è etanolo.

Opportunamente, il veicolo anidro è presente nella composizione in una quantità da circa il 50% a circa il 99,5% in peso.

#### *Gel anidro*

In una forma di realizzazione la formulazione dermatologicamente accettabile è una soluzione anidra. La soluzione anidra può essere addensata con un agente gelificante per formare un gel anidro. In una forma di realizzazione, il gel anidro comprende un veicolo anidro e un agente gelificante. Il gel anidro può inoltre comprendere un cosolvente, un umettante, un agente chelante, un antiossidante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela.

#### *Soluzione oleaginosa*

In una forma di realizzazione la formulazione dermatologicamente accettabile è formulata come una soluzione oleaginosa. Le soluzioni oleaginose comprendono un olio e/o un grasso come descritto nella presente.

In una forma di realizzazione, l'olio e/o grasso è presente in una quantità da circa il 70% a circa il 99,9% in peso. In un'altra forma di realizzazione, l'olio e/o grasso è presente in una quantità da circa l'80% a circa il 99% in peso.

La soluzione oleaginosa può inoltre comprendere un cosolvente, un umettante, un agente chelante, un antiossidante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela.

#### *Gel oleaginoso*

In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, le soluzioni oleaginose sono addensate con un agente gelificante per formare gel oleaginosi.

In una forma di realizzazione, il gel oleaginoso comprende un olio e/o un grasso e un agente gelificante. Opportunamente, l'olio e/o grasso è presente in una quantità da circa il 70% a circa il 99,9% in peso, come da circa l'80% a circa il 99% in peso. Il gel oleaginoso può inoltre comprendere un cosolvente, un umettante, un agente chelante, un antiossidante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela.

#### *Crema*

In una forma di realizzazione, la formulazione dermatologicamente accettabile è una crema. In una forma di realizzazione, la crema è una crema olio in acqua. Opportunamente, la crema olio in acqua comprende uno stadio oleoso, uno stadio d'acqua, un tensioattivo e un antiossidante.

In una forma di realizzazione, il pH della composizione è regolato a un pH tra circa 2 e circa 6, come da circa 4 a circa 6. In un'altra forma di realizzazione, il pH della composizione è regolato a un pH tra circa 4,5 e circa 5,5.

La composizione può inoltre comprendere un cosolvente, un umettante, un agente chelante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione come descritto nella presente comprendente 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso comprendente un olio e/o grasso in una quantità da circa il 5% a circa il 45% in peso e sostanzialmente privo di petrolato, uno stadio d'acqua comprendente acqua in quantità da circa il 25% a circa l'85% in peso, un tensioattivo in quantità da circa l'1% a circa il 20% in peso e un antiossidante in una quantità da circa lo 0,001% a circa il 5% in peso, in cui la composizione in emulsione è omogenea, e in cui tutte le percentuali sono basate sulla percentuale in peso della composizione finale, e tutti i totali sono uguali al 100% in peso.

In una forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso comprendente un olio e/o grasso in una quantità da circa il 5% a circa il 35% in peso in cui lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di petrolato, uno stadio d'acqua comprendente acqua in una quantità da circa il 25% a circa l'85% in peso, un tensioattivo in una quantità da circa l'1% a circa il 20% in peso, e un antiossidante in una quantità da circa lo 0,001% a circa il 5% in peso, in cui la composizione in emulsione è omogenea e il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione, e in cui tutte le percentuali sono basate sulla percentuale in peso della composizione finale e tutti i totali sono uguali al 100% in peso.

In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso comprendente un olio e/o grasso in una quantità da circa il 5% a circa il 35% in peso in cui lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di petrolato, uno stadio acquoso comprendente acqua in una quantità da circa il 30% a circa l'80% in peso, un tensioattivo in una quantità da circa il 5% a circa il 15% in peso, e un antiossidante in una quantità da circa lo 0,001% a circa il 5% in peso, in cui la composizione in emulsione è omogenea, e in cui tutte le percentuali sono basate sulla percentuale in peso della composizione finale, e tutti i totali sono uguali al 100% in peso. In un'altra forma di realizzazione il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione.

In una forma di realizzazione, la composizione può inoltre comprendere uno o più cosolventi nella composizione presente in una quantità da circa l'1% a circa il 30% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, la composizione può comprendere un conservante presente in una quantità da circa lo 0,01% a circa il 2% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, la composizione può inoltre comprendere un agente chelante presente in una quantità da circa lo 0,01% a circa l'1% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, la composizione può inoltre comprendere un agente di regolazione del pH presente in una quantità da circa lo 0,01% a circa il 10% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, lo stadio oleoso comprende un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina è un trigliceride a catena media (MCT) presente in una quantità da circa il 2% a circa il 30% in peso, in base al peso totale della composizione.

In un'altra forma di realizzazione la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso comprendente un olio e/o grasso in una quantità da circa il 5% a circa il 35% in peso in cui lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di petrolato, uno stadio d'acqua comprendente acqua in una quantità da circa il 30% a circa l'80% in peso, un tensioattivo in una quantità da circa il 5% a circa il 15% in peso, un antiossidante in una quantità da circa lo 0,001% a circa il 5% in peso, un agente di regolazione del pH in una quantità da circa lo 0,01% a circa il 10% in peso, in cui la composizione in emulsione è omogenea, e in cui tutte le percentuali sono basate sulla percentuale in peso della composizione finale, e tutti i totali equivalgono al 100% in peso. In un'altra forma di realizzazione, l'acqua è presente in una quantità da circa il 55% a circa il 75% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, l'olio e/o grasso è presente in una quantità da circa il 5% a circa il 25% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, l'olio e/o grasso è presente in una quantità da circa il 5% a circa il 15% in peso, in base al peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In una forma di realizzazione, la composizione può inoltre comprendere uno o più cosolventi nella composizione presente in una quantità da circa l'1% a circa il 30% in peso, in base al peso totale della composizione.

La presente invenzione fornisce anche un prodotto farmaceutico comprendente una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione in combinazione con uno o più agenti terapeutici, per l'utilizzo simultaneo, separato o sequenziale nel trattamento di condizioni per cui è indicata la somministrazione di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Nel contesto della presente specifica, il termine "simultaneamente" quando si fa riferimento alla somministrazione simultanea dei relativi farmaci indica esattamente nello stesso momento, come sarebbe il caso, ad esempio, in forme di realizzazione dove i farmaci sono combinati in un'unica

preparazione. In altre forme di realizzazione, "simultaneamente" può significare che un farmaco è somministrato per una breve durata dopo l'altra, in cui "una breve durata" indica una durata che consente ai farmaci di avere l'effetto sinergico previsto.

Alla luce di quanto precede, la presente invenzione si riferisce anche a una combinazione di composti o composizioni farmaceutiche della presente invenzione con altri farmaci attivi o agenti terapeutici per l'utilizzo in terapia combinata, che può essere costituita da una somministrazione simultanea o concomitante, o somministrazione in serie di una combinazione di composti o composizioni farmaceutiche della presente invenzione con altri farmaci attivi o agenti terapeutici, e dove tale somministrazione è anche determinata da un esperto della tecnica.

In tale composizione di combinazione summenzionata, la forma di dosaggio della presente invenzione, ciascuno dei componenti del farmaco attivo è contenuto in quantità di dosaggio efficaci.

In un altro aspetto, la presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione per l'utilizzo nella terapia di combinazione, dove il secondo agente terapeutico può essere somministrato prima, in concomitanza o dopo la somministrazione della composizione dell'invenzione sia nella stessa formulazione o in una formulazione separata e indipendentemente dal fatto che il secondo agente terapeutico sia somministrato o meno per la stessa via topica, ad esempio può essere somministrata per via orale, endovenosa per via intramuscolare, oftalmica, vaginale, rettale ecc.

In altre parole, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile può essere somministrato insieme, contemporaneamente o in sequenza in entrambi gli ordini al sito di somministrazione, o a un sito d'azione desiderato. L'ordine di somministrazione non è ritenuto necessario, a condizione che, se somministrati per via topica, siano in contatto a un certo punto insieme al sito di somministrazione o al sito di azione desiderato. Se entrambi sono presenti nello stesso veicolo, essi forniscono facilità di somministrazione al paziente e forse una maggiore compliance, ma non è richiesta per la presente invenzione.

In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche topiche in emulsione hanno più del 90% della concentrazione originale di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile che rimane dopo conservazione della composizione per 3 mesi a 40 °C.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione come descritta nella presente. In un'altra forma di realizzazione il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In un'altra forma di realizzazione, la composizione è una crema olio in acqua.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione e un conservante,

e in cui la composizione in emulsione è omogenea. In un'altra forma di realizzazione il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In un'altra forma di realizzazione, la composizione è una crema olio in acqua.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione e un conservante e un cosolvente, e in cui la composizione in emulsione è omogenea. In un'altra forma di realizzazione il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In un'altra forma di realizzazione, la composizione è una crema olio in acqua.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione e un conservante, un cosolvente e un agente di regolazione del pH, e in cui l'emulsione è omogenea. In un'altra forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In un'altra forma di realizzazione, la composizione è una crema olio in acqua.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

- i. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile;
- ii. uno stadio oleoso comprendente un olio e/o grasso;
- iii. uno stadio d'acqua, comprendente acqua;
- iv. un tensioattivo;
- v. un antiossidante;
- vi. un agente di regolazione del pH;
- vii. un agente chelante;
- viii. un conservante e
- ix. un cosolvente, e in cui l'emulsione è omogenea.

Opportunamente, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione, e opportunamente la composizione è una crema olio in acqua.

In una forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso comprende olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere e/o

un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina, come un trigliceride a catena media.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

uno stadio oleoso comprendente un olio *e/o* grasso,

uno stadio d'acqua comprendente acqua,

un tensioattivo comprendente un etere di alcol grasso etossilato e in cui l'emulsione è omogenea.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

uno stadio oleoso comprendente un olio *e/o* grasso,

uno stadio d'acqua comprendente acqua,

un tensioattivo comprendente un etere di alcol grasso etossilato,

un antiossidante selezionato dal gruppo costituito da idrossitoluene butilato, propil gallato e tocoferolo e loro miscele; e in cui l'emulsione è omogenea.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

uno stadio oleoso comprendente un olio *e/o* grasso,

uno stadio d'acqua comprendente acqua,

un tensioattivo comprendente un etere di alcol grasso etossilato,

un antiossidante selezionato dal gruppo costituito da idrossitoluene butilato, propil gallato e tocoferolo, e loro miscele,

un agente chelante, e in cui l'emulsione è omogenea.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente:

i. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

ii. uno stadio oleoso comprendente un olio *e/o* grasso,

uno stadio d'acqua comprendente acqua,

un tensioattivo comprendente un etere di alcol grasso etossilato,

un antiossidante selezionato dal gruppo costituito da idrossitoluene butilato, propil gallato e tocoferolo, e loro miscele,

un agente chelante,

un conservante selezionato dal gruppo costituito da alcol benzilico, fenossietanolo e acido benzoico, e loro miscele, e in cui l'emulsione è omogenea.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente:

3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile,

uno stadio oleoso comprendente un olio e/o grasso,

uno stadio d'acqua comprendente acqua,

un tensioattivo comprendente un etere di alcol grasso etossilato,

un antiossidante selezionato dal gruppo costituito da idrossitoluene butilato, propil gallato e tocoferolo, e loro miscele,

un agente chelante,

un conservante selezionato dal gruppo costituito da alcol benzilico, fenossietanolo e acido benzoico, e loro miscele,

un cosolvente, e

un agente di regolazione del pH, e in cui l'emulsione è omogenea.

Opportunamente, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. Opportunamente, la composizione è una crema olio in acqua. In una forma di realizzazione, se lo stadio oleoso comprende olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso contiene olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso che è un estere e/o un estere di glicerina, opportunamente un estere di glicerina come un trigliceride a catena media.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso comprendente un olio e/o grasso che sono trigliceridi a catena media,

uno stadio d'acqua comprendente acqua,

un tensioattivo comprendente un etere di alcol grasso etossilato,

un antiossidante che è l'idrossitoluene butilato,

un agente chelante che è EDTA o un suo sale,

un conservante che è acido benzoico,

un cosolvente comprendente una miscela di propilenglicole e dietilenglicole monoetiletere, e

un agente di regolazione del pH che è un tampone citrato/acido citrico,

in cui il pH della composizione è regolato a un pH da circa 4,5 a circa 6,5, e in cui l'emulsione è omogenea.

Opportunamente, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. Opportunamente, la composizione è una crema olio in acqua.

In tutte le composizioni descritte nella presente, la quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile che può essere presente in una composizione può variare da circa lo 0,25% a circa il 2% in peso di composizione. In una forma di realizzazione, la quantità può essere 0,25%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,75%, 1,0%, 1,25%, 1,5%, 1,75% o 2,0% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, la quantità è da circa lo 0,25% a circa lo 0,50% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, la quantità è di circa lo 0,25% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, la quantità è di circa lo 0,50% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, la quantità è di circa lo 0,75% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, la quantità è di circa l'1,0% in peso, in base al peso totale della composizione.

In ancora un'altra forma di realizzazione dell'invenzione vi è una composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente (a) uno stadio oleoso; (b) uno stadio acquoso/d'acqua; (c) almeno un cosolvente; (d) almeno un tensioattivo; (e) un antiossidante e (f) il principio attivo 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile. In una forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale. In un'altra forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale presente in quantità superiori al 3% p/p. In un'altra forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale presente in quantità superiori al 5% p/p. In un'altra forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale presente in quantità superiori al 10% p/p. In un'altra forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale presente in quantità superiori al 15% p/p. In un'altra forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale presente in quantità superiori al 5% p/p. In un'altra forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale presente in quantità superiori al 10% p/p. In un'altra forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale presente in quantità superiori al 15% p/p. In un'altra forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale presente in quantità superiori al 20% p/p. In un'altra forma di realizzazione lo stadio oleoso contiene olio minerale presente in quantità superiori al 25% p/p.

Pur non volendo essere limitati a questa spiegazione, si ritiene che quando lo stadio oleoso contiene componenti in cui il principio attivo non è solubile, come l'olio minerale come esemplificato nella presente dalle formulazioni 1,12 e 41-42 il principio attivo sia solubilizzato nei cosolventi, quali ma non limitati a propilenglicole e/o dietilenglicole monoetiletere. Successivamente, quando lo stadio acquoso è aggiunto allo stadio oleoso, il

principio attivo potrebbe essere solubile sia nello stadio acquoso sia/o in quello oleoso a seconda di dove e quanto il/i cosolvente/i si ripartisce/ono nel sistema.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

- i. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile;
- ii. uno stadio oleoso comprendente almeno un olio e/o grasso che è olio minerale o petrolato;
- iii. uno stadio acquosa comprendente acqua;
- iv. almeno un cosolvente; e
- v. un tensioattivo e, opzionalmente, nella presente forma di realizzazione, la composizione farmaceutica può anche comprendere un agente gelificante adatto, un umettante, un agente di regolazione del pH, un agente chelante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela; e in cui tutte le percentuali sono basate sulla percentuale in peso della composizione finale, e tutti i totali sono uguali al 100% in peso.

Opportunamente la composizione è una crema olio in acqua. In una forma di realizzazione il tensioattivo comprende un etere di alcol grasso etossilato.

In un'altra forma di realizzazione, il cosolvente comprende una miscela di propilenglicole e dietilenglicole monoetiletere.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

- i. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile;
- ii. uno stadio oleoso comprendente almeno un olio e/o grasso che è olio minerale o petrolato in una quantità da circa il 5% a circa il 45% in peso,
- iii. uno stadio acquoso comprendente acqua in una quantità da circa il 50% a circa il 99,9% in peso,
- iv. almeno un cosolvente in una quantità da circa l'1% a circa il 30% in peso;
- v. un tensioattivo in una quantità da circa l'1% a circa il 20% in peso;
- vi. un antiossidante in una quantità da circa lo 0,001% a circa il 5% in peso e, opzionalmente, un agente gelificante, un umettante, un agente di regolazione del pH, un agente chelante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela; e in cui tutte le percentuali sono basate sulla percentuale in peso della composizione finale, e tutti i totali sono uguali al 100% in peso

In una forma di realizzazione il tensioattivo comprende un etere di alcol grasso etossilato. In un'altra forma di realizzazione, il cosolvente comprende

una miscela di propilenglicole e dietilenglicole monoetiletere.

In un'altra forma di realizzazione, l'antiossidante è selezionato dal gruppo costituito da idrossitoluene butilato, propil gallato e tocoferolo, e loro miscele.

In un'altra forma di realizzazione, il cosolvente comprende una miscela di propilenglicole e dietilenglicole monoetiletere.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

- i. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile;
- ii. uno stadio oleoso comprendente almeno un olio e/o grasso che è olio minerale o petrolato;
- iii. uno stadio acquosa comprendente acqua;
- iv. almeno un cosolvente;
- v. un tensioattivo;
- vi. un antiossidante e
- vii. un agente chelante e, opzionalmente, un agente gelificante, un umettante, un agente di regolazione del pH, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela; e in cui tutte le percentuali sono basate sulla percentuale in peso della composizione finale, e tutti i totali sono uguali al 100% in peso.

In un'altra forma di realizzazione, il cosolvente comprende una miscela di propilenglicole e dietilenglicole monoetiletere.

In una forma di realizzazione il tensioattivo comprende un etere di alcol grasso etossilato.

In un'altra forma di realizzazione, l'antiossidante è selezionato dal gruppo costituito da idrossitoluene butilato, propil gallato e tocoferolo, e loro miscele.

In un'altra forma di realizzazione, la composizione può inoltre comprendere un agente chelante presente in una quantità da circa lo 0,01% a circa l'1% in peso, in base al peso totale della composizione. In una forma di realizzazione, l'agente chelante è una miscela di due o più agenti chelanti.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

- i. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile;
- ii. uno stadio oleoso comprendente almeno un olio e/o grasso che è olio minerale o petrolato;
- iii. uno stadio acquoso comprendente acqua;
- iv. almeno un cosolvente;

- v. un tensioattivo;
- vi. un antiossidante,
- vii. un agente chelante, e
- viii. un conservante e, opzionalmente, un agente gelificante, un umettante, un agente di regolazione del pH, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela; e in cui tutte le percentuali sono basate sulla percentuale in peso della composizione finale, e tutti i totali sono uguali al 100% in peso.

In una forma di realizzazione il tensioattivo comprende un etere di alcol grasso etossilato. In un'altra forma di realizzazione, nella formulazione sono presenti 2 tensioattivi. Opportunamente, quando sono presenti 2 tensioattivi, ciascun tensioattivo è presente in una quantità da circa lo 0,5% a circa il 5% in peso, in base al peso totale della composizione. In un'altra forma di realizzazione, nella formulazione sono presenti 3 tensioattivi. Opportunamente, quando sono presenti 3 tensioattivi, ciascun tensioattivo è presente in una quantità da circa lo 0,5% a circa il 5% in peso, in base al peso totale della composizione. Allo stesso modo, se sono presenti 4 o più tensioattivi, ciascuno è presente in una quantità da circa lo 0,5% a circa il 5% in peso, in base al peso totale della composizione.

In un'altra forma di realizzazione, l'antiossidante è selezionato dal gruppo costituito da idrossitoluene butilato, propil gallato e tocoferolo, e loro miscele.

In un'altra forma di realizzazione, il cosolvente comprende una miscela di propilenglicole e dietilenglicole monoetiletere.

In una forma di realizzazione l'agente chelante è EDTA o un suo sale.

In un'altra forma di realizzazione il conservante è acido benzoico.

In un'altra forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione comprendente:

- i. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile,
- ii. uno stadio oleoso comprendente almeno un olio e/o grasso che è olio minerale o petrolato,
- iii. uno stadio d'acqua comprendente acqua,
- iv. un tensioattivo comprendente un etere di alcol grasso etossilato,
- v. un antiossidante,
- vi. un agente chelante,
- vii. un conservante,

- viii. un cosolvente, e
- ix. un agente di regolazione del pH e, opzionalmente, un agente gelificante, un umettante, un conservante, una fragranza, un colorante o un potenziatore di penetrazione, o una loro combinazione o miscela; e in cui tutte le percentuali sono basate sulla percentuale in peso della composizione finale e tutti i totali sono uguali al 100% in peso.

In una forma di realizzazione il tensioattivo comprende un etere di alcol grasso etossilato.

In un'altra forma di realizzazione, l'antiossidante è selezionato dal gruppo costituito da idrossitoluene butilato, propil gallato e tocoferolo, e loro miscele.

In un'altra forma di realizzazione il conservante selezionato dal gruppo costituito da alcol benzilico, fenossietanolo e acido benzoico, e loro miscele,

In un'altra forma di realizzazione, il cosolvente comprende una miscela di propilenglicole e dietilenglicole monoetere.

In una forma di realizzazione l'agente chelante è EDTA o un suo sale.

In un'altra forma di realizzazione il conservante è acido benzoico.

In un'altra forma di realizzazione, l'agente di regolazione del pH è un tampone citrato/acido citrico.

In alternativa, quando discusso in una funzione biologica, può essere utilizzato il termine dose applicata.

Come utilizzato nella presente, la dose applicata è definita come la quantità di prodotto farmaceutico applicata per area di superficie corporea, indicata in unità mg/cm<sup>2</sup>. La quantità di principio attivo rilasciata agli strati cutanei (epidermide o derma) può essere indicata in nanogrammi (ng) o microgrammi (µg) per sezione cutanea o per cm<sup>2</sup>. In alternativa, la quantità di principio attivo erogata all'epidermide o al derma può essere indicata come % della dose applicata. La quantità di principio attivo rilasciata al fluido ricevente può essere indicata come quantità cumulativa in ng o ng/cm<sup>2</sup>.

In una forma di realizzazione, la composizione in emulsione comprende 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una composizione che ha una penetrazione cutanea umana misurata *in vitro* di almeno 0,01-10% della dose applicata del principio attivo nell'epidermide per un periodo da circa 1 a circa 72 ore. In un'altra forma di realizzazione, il periodo di tempo è da circa 2 a circa 24 ore. In una forma di realizzazione, il periodo di tempo è da circa 1 a circa 15 ore. La % della dose applicata del principio attivo può essere 0,01-10%, 0,01-5%, 0,01-3%, 0,4-2,3% p/p.

In una forma di realizzazione, la composizione in emulsione comprende il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una composizione che ha una penetrazione cutanea umana misurata *in vitro* di almeno 0,01-10% della dose applicata del principio attivo nel derma per un periodo da circa 1 a circa 72 ore. In un'altra forma di realizzazione, il periodo di tempo è da circa 2 a circa 24 ore. In un'altra forma

di realizzazione, il periodo di tempo è da circa 6 a circa 15 ore. La % di dose applicata del principio attivo può essere 0,01-7,5%, 0,01-5%, 0,01-3%, 0,3-1,7%. In una forma di realizzazione alternativa, la dose applicata misurata in una quantità di 1-2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , ad esempio 0,5% p/v.

Come illustrato nella figura 3, la formulazione 17 rilascia una quantità relativa maggiore del principio attivo nel derma rispetto alle formulazioni 1 e 12. Al contrario, la formulazione 17 rilasciava relativamente meno nel fluido ricevente, come illustrato nella figura 4. Le formulazioni 1 e 12 erano molto comparabili, con variazioni minori nella composizione del tampone e nel conservante (rispettivamente, tabelle 1 e 4). I risultati *in vitro* della deposizione dermica e del flusso cutaneo umano hanno confermato tali somiglianze e hanno consentito l'estrapolazione di ulteriori confronti di dati di qualsiasi altra formulazione con la formulazione 12 e, quindi con la formulazione 1.

Sebbene le due formulazioni mostrate nelle figure 5 e 6 abbiano quantità differenti di principio attivo (la formulazione 12 è lo 0,5% e la formulazione 21 è l'1%), le stesse conclusioni possono essere raggiunte quando è applicata la normalizzazione, ad esempio la formulazione 21 mostra anche una quantità relativa maggiore nel derma rispetto al fluido ricevente, che è misurato come valori di flusso cutaneo e quantità cumulative, come normalizzato per la dose applicata. La quantità cumulativa rappresenta la quantità di principio attivo che penetra attraverso la pelle ( $500 \pm 100 \mu\text{m}$ ), raggiungendo il fluido ricevente, per un determinato periodo di tempo. Il flusso cutaneo rappresenta la pendenza della curva della quantità cumulativa, caratterizzata come stadio lineare e denominata anche stato stazionario ( $R^2 \geq 0,99$ ), osservata nel corso dell'esperimento.

Convertendo la quantità di derma da ciascun punto temporale (figura 5) dalla % della dose applicata a ng del principio attivo e dividendo questo valore per la rispettiva quantità cumulativa in ng (figura 6) a 3, 6, 9, 12 e 15 ore, è stato dimostrato che la formulazione 21 promuoveva un rilascio mirato al derma, determinando una minore penetrazione del principio attivo nel fluido ricevente (principio attivo non legato che penetra a una profondità superiore a  $500 \pm 100 \mu\text{m}$ ). I rapporti derma/quantità cumulativa nel fluido ricevente (ng/ng) per la formulazione 21 variavano da 9038,0 e 12937 rispettivamente a 3 e 6 ore, a 909,3 e 1044,0 rispettivamente a 12 e 15 ore. La formulazione 12 ha mostrato un profilo significativamente diverso, con i suoi rapporti che andavano da 7870,2 e 1428,7 rispettivamente a 3 e 6 ore, a 215,7 e 233,93 rispettivamente a 12 e 15 ore. Poiché la formulazione 21 ha mostrato una buona proporzionalità del dosaggio del principio attivo che vanno dallo 0,5% (formulazione 17) al 2,0% (formulazione 22) come osservato nelle figure 3 e 4, il rapporto derma/quantità cumulativa spiegato sopra è valido per dimostrare la superiorità della formulazione 21 su 12, nonostante la loro diversa intensità (rispettivamente, 1,0% e 0,5%).

Lo stadio di ritardo per il principio attivo nelle formulazioni andava da 8 a 12 ore dopo la somministrazione, dopo questo periodo di tempo il principio attivo ha raggiunto il suo stato stazionario e ha mostrato un flusso cutaneo costante. Il rapporto derma (ng)/flusso cutaneo ( $\text{ng} \cdot \text{cm}^2/\text{ora}$ ) è stato utilizzato come parametro aggiuntivo per caratterizzare il rilascio mirato al derma osservato per la formulazione 21 rispetto alla formulazione 12. Dai

dati mostrati nella figura 6 il flusso cutaneo derivato (pendenza con un  $R^2 \geq 0,99$ ) per le formulazioni 21 e 12 sono, rispettivamente,  $0,7251 \text{ ng*cm}^2/\text{ora}$  e  $0,9935 \text{ ng*cm}^2/\text{ora}$ . Considerando i diversi dosaggi delle formulazioni 21 e 12 (rispettivamente, 1,0% e 0,5%), i valori del flusso cutaneo normalizzato (flusso cutaneo diviso per il dosaggio del principio attivo) erano rispettivamente,  $0,7251 \text{ ng*cm}^2/\text{ora}$  e  $1,987 \text{ ng*cm}^2/\text{ora}$ . Utilizzando questi valori del flusso cutaneo normalizzato e le quantità di derma convertite in ng (dalla figura 6) che coprono la regione dello stato stazionario (dopo 8 ore), sono stati calcolati i rapporti derma (ng)/flusso cutaneo normalizzato ( $\text{ng*cm}^2/\text{ora}$ ). La formulazione 21 ha dimostrato un rilascio selettivo del principio attivo al derma, con rapporti di 1599,5, 1132,6 e 3200,7 rispettivamente a 9 ore, 12 ore e 15 ore. La formulazione 12 ha mostrato un profilo di rilascio significativamente diverso, con rapporti di 213,25, 108,57 e 117,73 rispettivamente a 9 ore, 12 ore e 15 ore.

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione quando somministrata in un sistema *in vitro* determina un rapporto tra le quantità di derma (ng) misurate allo stato stazionario e il flusso cutaneo normalizzato (in base alla forza attiva) ( $\text{ng*cm}^2/\text{ora}$ ) da 1000 a 5000, utilizzando pelle umana addominale appena asportata. In una forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione.

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, la composizione farmaceutica topica in emulsione omogenea produce un'area sotto la curva (AUC)  $\text{AUC}(0\text{-}\tau)$  inferiore a  $30 \text{ ng*h/ml}$ , o inferiore a  $23,5 \text{ ng*h/ml}$  o inferiore a  $16 \text{ ng*h/ml}$  in un essere umano dopo somministrazione sulla pelle in una quantità non superiore al 35% della superficie corporea (BSA). In un'altra forma di realizzazione, la quantità non supera il 30% di BSA.

In una forma di realizzazione, l'AUC è in stato stazionario. In un'altra forma di realizzazione, la quantità di superficie corporea (BSA) a cui è applicato il farmaco è inferiore al 50%, in un'altra forma di realizzazione la quantità è inferiore al 35%, in un'altra forma di realizzazione la quantità è inferiore al 30%. Si riconosce che se la BSA è  $>10\%$ , l'AUC può essere aumentata di conseguenza.

Come utilizzato nella presente, il termine " $\text{AUC}(0\text{-last})$ " indica l'area sotto la concentrazione plasmatica in funzione della curva temporale, dal tempo 0 all'ultima concentrazione misurabile calcolata mediante il metodo trapezoidale log-lineare.

Come utilizzato nella presente, il termine " $\text{AUC}(0\text{-}12)$ " indica l'area sotto la concentrazione plasmatica in funzione della curva temporale, dal tempo 0 al punto temporale di 12 ore, come calcolato mediante il metodo trapezoidale log-lineare.

Come utilizzato nella presente, il termine " $\text{AUC}(0\text{-}\tau)$ " indica l'area sotto la concentrazione plasmatica in funzione della curva temporale dal tempo 0 alla fine dell'intervallo di dosaggio, come calcolato mediante il metodo trapezoidale log-lineare.

In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, la composizione farmaceutica topica in emulsione omogenea dell'invenzione produce una  $C_{\text{max}}$  (livello plasmatico massimo del farmaco) nello stato stazionario e la quantità di superficie corporea (BSA) per cui il principio attivo (1% di dosaggio)

è applicato per essere 15-35% e produce una C<sub>max</sub> inferiore a 4 ng/ml e un'AUC (0-8 ore) non superiore a 16 ng.h/ml.

Studio	Formulazione 1a	Formulazione 21
Formulazione	<b>Formulazione 1a</b>	<b>Formulazione 21</b>
Età	18-65 anni	18-65 anni
Durata della malattia	≥ 6 mesi diagnosi di AD	≥ 6 mesi diagnosi di AD
Area colpita	1-10% BSA, escluso viso, inguine, cuoio capelluto, genitali	15-35% BSA, escluso cuoio capelluto
IGA (0-5)	2-3 (lieve - moderato)	≥ 3 (moderato - grave)
% BSA media trattata	2,7% (1-7%)	19,8% (15-33%)
Durata dello studio	28 giorni	21 giorni
Trattamento dello studio	Veicolo, 0,5%, 1% BID	1%, 2% BID (nessun controllo del veicolo)
Numeri soggetto	N= 12/10/12 (completato)	N = 6/2 (completato)
Schema di campionamento PK	Pre-dose, 1, 2, 4, 6, 8 ore dopo la dose	Pre-dose, 1, 2, 4, 8, 10, 12, 24 ore dopo la dose
LLOQ	0,1 ng/ml =100 pg/ml	40 pg/ml

1% solo dati di coorte BID		
N	12	6
Giorno 1 C <sub>max</sub> (ng/ml)	0.46 (0-3.32)	1.23 (0.2-3.96)
Giorno 1 AUC(0-8) (ng.h/ml)	1.22 (0-8.61)	5.56 (1.05 - 15.14)
Variazione del punteggio IGA dal basale al Giorno 21	42% (0%-100%)	55% (33% - 75%)
La BSA ha influenzato la variazione rispetto al basale al Giorno 21	52% (-21%-100%)	77% (56% - 94%)

La dermatite atopica è valutata clinicamente e si basa su caratteristiche istologiche, morfologia, distribuzione delle lesioni cutanee e segni clinici associati. Molti insiemi formali di criteri sono stati sviluppati per aiutare nella classificazione. Per la misurazione della gravità della malattia esistono almeno 28 scale diverse. Le più comunemente utilizzate includono l'indice SCORAD, l'Eczema Area and Severity Index (EASI), l'Investigators Global Assessment (IGA) e il punteggio di gravità Six area, Six sign Atopic Dermatitis (SASSAD). Ai fini della presente, si farà riferimento alla scala IGA o alla scala EASI.

L'IGA è una valutazione morfologica statica a 5 punti della gravità complessiva della malattia, determinata dal medico specialista, utilizzando le caratteristiche cliniche di eritema, infiltrazione, papulazione, trasudazione e formazione di croste come linee guida. L'IGA è realizzata senza riferimento ai precedenti punteggi IGA.

L'IGA consente ai ricercatori di valutare la gravità complessiva della malattia in un dato momento e consiste in una scala di gravità a 6 punti da malattia lieve a malattia molto grave (0 = guarito, 1 = quasi guarito, 2 = malattia lieve, 3 = malattia moderata, 4 = malattia grave; in alcuni casi può essere utilizzato un punteggio di 5 = malattia molto grave, anche se raramente). L'IGA utilizza le caratteristiche cliniche di eritema, infiltrazione, papulazione, trasudazione e formazione di croste come linee guida per la valutazione complessiva della gravità. Sebbene sembri che l'IGA non sia stata convalidata come misura di esito, l'IGA è stata utilizzata per convalidare altre scale di esito come un "gold standard". Sebbene l'utilizzo combinato dell'IGA con un'altra scala convalidata non renda l'IGA stessa uno strumento autonomo e convalidato, l'IGA sembra correlare bene con l'EASI ed è considerato uno strumento con ragionevole validità apparente.

Il sistema di punteggio EASI è uno strumento clinico per valutare la gravità dell'AD che tiene conto della gravità complessiva di eritema, infiltrazione/papulazione, escoriazione e lichenificazione, nonché dell'entità della BSA affetta da AD. I 4 segni clinici sono classificati ciascuno su una scala a 4 punti (da 0 a 3) per ciascuna delle 4 regioni corporee specificate (testa e collo, estremità superiori, estremità inferiori e tronco). L'EASI è anche una valutazione statica effettuata senza riferimento ai punteggi precedenti.

L'utilizzo di una forma di realizzazione dell'invenzione può essere per il trattamento della dermatite atopica (AD) in un paziente che ne ha bisogno fino a quando il paziente non raggiunge un punteggio IGA di guarito (0) o quasi guarito (1) o il paziente ha un miglioramento di punto 2 nel punteggio IGA. In una forma di realizzazione, l'attivo è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione.

In una forma di realizzazione, il paziente ottiene un punteggio IGA di guarito (0) o quasi guarito (1) rispetto al basale. In un'altra forma di realizzazione, il paziente ottiene un miglioramento di punto 2 rispetto al basale sul punteggio IGA. Come grado di misurazione della gravità, il paziente avrà iniziato con un punteggio IGA  $\geq 3$  al basale per gli scopi della presente.

In una forma di realizzazione, il tempo che il paziente mantiene senza ricadute, ad esempio dopo il trattamento, è di 1 mese o più; o 2 mesi o più, o 3 mesi o più. In una forma di realizzazione, il corso del trattamento è di 28 settimane o meno nella durata del trattamento, o è di 21 settimane o meno nella durata del trattamento, o è di 16 settimane o meno nella durata del trattamento, o è di 12 settimane o meno, o è 8 settimane o meno. In una forma di realizzazione dell'invenzione il tempo alla ricaduta non è influenzato dalla durata del trattamento.

In un'altra forma di realizzazione, l'utilizzo sta migliorando la % di superficie corporea (BSA) di una persona affetta da dermatite atopica (AD), in cui il miglioramento della % di BSA osservato nel paziente è di circa  $\geq 10-29\%$ , o è  $\geq 30-49\%$  o è  $\geq 50-69\%$  o è  $\geq 70-89\%$  o è  $90-100\%$ .

Il prurito è il sintomo più frequente dell'AD e potenzialmente ha il maggiore effetto sulla qualità della vita. In un'altra forma di realizzazione, l'utilizzo è nella riduzione del prurito in una persona con dermatite atopica (AD) e il tempo per la riduzione del prurito e/o la % di BSA affetta da prurito è ridotto da una misurazione del basale. In una forma di realizzazione, le formulazioni della presente invenzione possono essere confrontate con la formulazione 1 o 12.

Una forma di realizzazione dell'utilizzo consiste nell'ottenimento di un dosaggio ottimale per il trattamento della dermatite atopica in un paziente che ne ha bisogno, in cui il dosaggio continua fino a quando il paziente non raggiunge un punteggio IGA guarito o quasi guarito o è raggiunta una riduzione di 2 punti del punteggio IGA. In una forma di realizzazione il paziente ottiene un punteggio IGA di guarito o quasi guarito. In una forma di realizzazione, il corso del trattamento è di 28 settimane o meno nella durata del trattamento, o è di 21 settimane o meno, o è di 16 settimane o meno nella durata del trattamento, o è di 12 settimane o meno nella durata del trattamento. In una forma di realizzazione, il tempo per la ricaduta dopo il

trattamento è di 3 mesi o più. In un'altra forma di realizzazione, il tempo per la ricaduta dopo il trattamento è di 1 mese o più. In un'altra forma di realizzazione, il tempo per la ricaduta dopo il trattamento è di 3 mesi o più. In un'altra forma di realizzazione, il tempo per la ricaduta dopo il trattamento è di 6 mesi o più. In una forma di realizzazione dell'invenzione il tempo alla ricaduta non è influenzato dalla durata del trattamento.

L'utilizzo di un'altra forma di realizzazione dell'invenzione è per la riduzione del tempo per ottenere un miglioramento >50% nei punteggi IGA di guarito o quasi guarito o una riduzione di 2 punti nel punteggio IGA in un paziente con dermatite atopica che ne ha bisogno. Una formulazione di comparazione adatta sarebbe la formulazione 1/1a o 12 (di % p/p di attivo simile). In una forma di realizzazione, il tempo per il raggiungimento della riduzione del 50% è di 12 settimane. In un'altra forma di realizzazione, il tempo per il raggiungimento della riduzione del 50% è di 8 settimane.

In una forma di realizzazione, la quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans-stilbene* o un suo sale farmaceuticamente accettabile, somministrato giornalmente è da 10 mg a 100 mg. In un'altra forma di realizzazione, la quantità giornaliera somministrata è da 10 mg a 50 mg.

In modo simile, può essere valutata la psoriasi. Tra i numerosi strumenti di valutazione della psoriasi attualmente disponibili, i più utilizzati sono la Psoriasis Area and Severity Index (PASI) e gli strumenti Physician Global Assessment (PGA). Un punteggio PASI è utilizzato per misurare la gravità e l'estensione della psoriasi.

PASI esamina quattro regioni del corpo: i) la testa e il collo, ii) le mani e le braccia, iii) il torace, l'addome e la schiena (tronco) e iv) i glutei, le cosce e le gambe. A ciascuna regione è assegnato un punteggio per mostrare quanta parte della regione è interessata dalla psoriasi (area) e un punteggio per registrare la gravità della psoriasi (gravità). Il punteggio dell'area può variare da 0 (nessuna psoriasi) a 6 (tutta la pelle interessata). Il punteggio di gravità per ciascuna regione è ottenuto sommando i punteggi di arrossamento, spessore e scala, ciascuno dei quali è classificato da 0 a 4, per un massimo di 12. Un punteggio PASI >10 è generalmente utilizzato per indicare un paziente con psoriasi a placche da moderata a grave.

La scala PGA nel suo utilizzo tipico, è una scala a 7 punti che va da guarito a grave.

Grave	Sollevamento della placca, desquamazione e/o eritema molto marcati
Da moderato a grave	Marcato sollevamento della placca, desquamazione e/o eritema
Moderato	Moderato sollevamento della placca, desquamazione e/o eritema
Da lieve a moderato	Intermedio tra moderato e lieve
Lieve	Lieve sollevamento della placca, desquamazione e/o eritema
Quasi guarito	Intermedio tra lieve e guarito

Guarito

Nessun segno di psoriasi

Una forma di realizzazione dell'invenzione è una percentuale di pazienti che ottiene una riduzione del 50% o del 75% nel punteggio PASI (PASI 50 o PASI 75) ottenuta utilizzando una composizione topica in emulsione come descritto nella presente. Questo può essere un endpoint clinico autonomo o può essere utilizzato in combinazione con il paziente che raggiunge anche un punteggio PGA di 0 o 1 (guarito o quasi guarito) in un punto temporale definito, ad esempio a 8, 12 settimane, 16 settimane, 20, o 24 settimane, o più di 24 settimane di trattamento. Come grado di misurazione della gravità, molto probabilmente il paziente avrà iniziato con un punteggio  $PGA \geq 4$  al basale per gli scopi descritti nella presente, ad esempio uno con psoriasi a placche da moderata a grave.

L'utilizzo di una forma di realizzazione dell'invenzione è per l'ottenimento di un dosaggio ottimale per il trattamento della psoriasi in un paziente che ne ha bisogno, in cui il dosaggio continua finché il paziente non ottiene un punteggio PGA di guarito o quasi guarito. In una forma di realizzazione, il corso del trattamento è di 28 settimane o meno nella durata del trattamento, o è di 21 settimane o meno, o è di 16 settimane o meno nella durata del trattamento, o è di 12 settimane o meno nella durata del trattamento. In una forma di realizzazione, il tempo per la ricaduta dopo il trattamento è di 3 mesi o più. In un'altra forma di realizzazione, il tempo per la ricaduta dopo il trattamento è di 6 mesi o più. In una forma di realizzazione dell'invenzione il tempo alla ricaduta non è influenzato dalla durata del trattamento.

L'utilizzo di un'altra forma di realizzazione dell'invenzione per la riduzione del tempo per ottenere un miglioramento  $> 50\%$  nei punteggi PGA di guarito o quasi guarito o una riduzione di 2 punti nel punteggio PGA in un paziente con psoriasi che ne ha bisogno. In una forma di realizzazione, il tempo per il raggiungimento della riduzione del 50% è di 12 settimane. In un'altra forma di realizzazione, il tempo per il raggiungimento della riduzione del 50% è di 8 settimane. In una forma di realizzazione, la riduzione del tempo può essere paragonata alla somministrazione di una comparazione adatta come la formulazione 1/1a o 12 (di % p/p di attivo comparabile).

In alternativa, l'utilizzo è per ottenere una riduzione del 50% o 75% del punteggio PASI in un paziente con psoriasi che ne ha bisogno.

In una forma di realizzazione, il corso del trattamento è di 28 settimane o meno nella durata del trattamento, o è di 21 settimane o meno, o è di 16 settimane o meno nella durata del trattamento, o è di 12 settimane o meno nella durata del trattamento. In una forma di realizzazione, il tempo per la ricaduta dopo il trattamento è di 3 mesi o più. In un'altra forma di realizzazione, il tempo per la ricaduta dopo il trattamento è di 6 mesi o più. In una forma di realizzazione dell'invenzione il tempo alla ricaduta non è influenzato dalla durata del trattamento. Una formulazione di comparazione sarebbe la formulazione 1/1a. In una forma di realizzazione il tempo per il raggiungimento della riduzione del 50% è di 12 settimane. In un'altra forma di realizzazione il tempo per il raggiungimento della riduzione del 50% è di 8 settimane.

L'utilizzo di un'altra forma di realizzazione è quello della riduzione del tempo per ottenere un miglioramento > 50% nei punteggi PGA di guarito o quasi guarito o una riduzione di 2 punti nel punteggio PGA e una riduzione PASI 50 o PASI 75 in un paziente con psoriasi che ne ha bisogno. In una forma di realizzazione, il punteggio PASI è un PASI 75. In un'altra forma di realizzazione, il paziente ottiene un punteggio PGA di guarito o quasi guarito.

L'utilizzo di un'altra forma di realizzazione è il miglioramento del tempo per raggiungere un punteggio PASI 50 o PASI 75 in una persona affetta in una persona con psoriasi. In una forma di realizzazione, il tempo per raggiungere un PASI 50 è a 16 settimane, o 12 settimane, o a 8 settimane. In un'altra forma di realizzazione, il tempo per raggiungere un PASI 70 è a 16 settimane, o 12 settimane, o a 8 settimane. Una formulazione di comparazione adatta sarebbe la formulazione 1/1a o 12 (di % p/p di attivo comparabile).

Secondo una forma di realizzazione, l'utilizzo è per il trattamento di una condizione o disturbo dermatologico in un paziente che ne ha bisogno. L'utilizzo può comprendere la somministrazione a detto paziente di una composizione farmaceutica topica in emulsione dell'invenzione. In un'altra forma di realizzazione, il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In un'altra forma di realizzazione, se lo stadio oleoso comprende olio minerale, allora è presente un secondo componente dello stadio oleoso.

Le composizioni della presente invenzione possono essere utilizzate in un ambiente veterinario o in un ambiente medico, per via topica. È riconosciuto che il paziente o il soggetto può essere un animale, un animale domestico, come un mammifero, inclusi cavalli, mucche, maiali, pecore, pollame, pesci, gatti, cani e animali da zoo. In una forma di realizzazione, il paziente è un animale. In un'altra forma di realizzazione, il paziente è un mammifero. In un'altra forma di realizzazione, il mammifero è un essere umano. In un'altra forma di realizzazione, l'essere umano è un adulto o un paziente pediatrico. In una forma di realizzazione, il paziente pediatrico è un bambino. In un'altra forma di realizzazione, il paziente pediatrico ha un'età compresa tra 3 mesi e 2 anni e più.

In una forma di realizzazione, la condizione o il disturbo dermatologico per cui si ricerca il trattamento è una malattia infiammatoria cutanea (ad esempio, una malattia infiammatoria cronica cutanea come dermatite (ad esempio, dermatite atopica, dermatite da contatto, dermatite eczematosa o dermatite seborroica), acne, psoriasi, rosacea o invecchiamento della pelle.

In alcuni aspetti, la condizione o il disturbo dermatologico è selezionato dal gruppo per il trattamento di una malattia cutanea, in cui la malattia cutanea comprende un disturbo della pelle caratterizzato da infiammazione persistente, cinetica cellulare e differenziazione (ad esempio, psoriasi, artrite psoriasica, dermatite esfoliativa, pitiriasi rosea, lichen planus, lichen nitidus o porocheratosi); un disturbo cutaneo della coesione epidermica, disturbi

vescicolari e bollosi (ad esempio, pemfigo, pemfigo bolloso, epidermolisi bollosa acquisita o eruzioni con pustole dei palmi delle mani o della pianta del piede); un disturbo cutaneo delle appendici epidermiche e disturbi correlati (ad esempio, disturbi dei capelli, unghie, rosacea, dermatite periorale o sindromi follicolari); un disturbo della pelle come tumori dell'epidermide e dell'appendice (ad esempio, carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule basali, cheratoacantoma, tumori epiteliali benigni o carcinoma a cellule di merkel); un disturbo dei melanociti (ad esempio, disturbi della pigmentazione, albinismo, ipomelanosi e ipermelanosi, nevi melanocitici o melanoma); un disturbo cutaneo di malattie infiammatorie e neoplastiche del derma (ad esempio, eritema elevatum diutinum, eosinofili, granuloma faciale, pioderma gangrenoso, papulosi atrofica maligna, lesioni fibrose del derma e dei tessuti molli o sarcoma di Kaposi); un disturbo del tessuto sottocutaneo (ad esempio, panniculite o lipodistrofia); un disturbo della pelle che coinvolge variazioni cutanee di reattività alterata (ad esempio, orticaria, angioedema, trapianto contro l'ospite, dermatite allergica da contatto, dermatite da autosensibilizzazione, dermatite atopica o dermatite seborroica); una variazione della pelle dovuta a fattori meccanici e fisici (ad esempio, danno termico, dermatite da radiazioni, duri o calli); fotodanneggiamento (ad esempio, radiazioni UV acute e croniche o fotosensibilizzazione); o una malattia della pelle dovuta ad agenti microbici (ad esempio, lebbra, borreliosi di Lyme, onicomicosi, tinea pedis, rosolia, morbillo, herpes simplex, EBV (virus di Epstein-Barr), HPV (virus del papilloma umano) (ad esempio, HPV6 e 7), verruche, o prioni).

In una forma di realizzazione, il disturbo infiammatorio è selezionato dal gruppo costituito da psoriasi, dermatite atopica e acne. In una forma di realizzazione, la condizione o disturbo dermatologico è psoriasi. In un'altra forma di realizzazione, la condizione o disturbo dermatologico è dermatite atopica. In un'altra forma di realizzazione, la condizione o disturbo dermatologico è acne.

### **Definizioni**

L'espressione "quantità terapeutamente efficace" o "quantità efficace" è qui utilizzata per riferirsi a una quantità del principio attivo sufficiente ad avere un effetto terapeutico al momento della somministrazione, ad esempio quella quantità che provocherà un miglioramento o una variazione nella condizione per cui è applicata quando applicata sull'area interessata in modo ripetuto per un periodo di tempo. Le quantità efficaci varieranno in base alla particolare condizione da trattare, alla gravità della condizione, alla durata del trattamento, allo stadio di avanzamento della condizione, all'area della superficie corporea interessata dalla condizione clinica e ai componenti specifici della composizione. Una quantità efficace del principio attivo per il trattamento di una condizione o disturbo può essere determinata mediante tecniche cliniche standard. Le quantità appropriate in ogni dato caso risulteranno facilmente evidenti agli esperti della tecnica o saranno in grado di determinarle mediante la sperimentazione di routine. Le composizioni sono generalmente applicate in modo topico sulla zona interessata, cioè applicazione localizzata alla regione cutanea dove si manifesta l'anomalia clinica.

Concentrazioni, quantità, solubilità e altri dati numerici possono essere presentati qui in un formato a intervalli. Resta inteso che tale formato in intervalli è utilizzato semplicemente per comodità e brevità, e dovrebbe essere interpretato in un modo flessibile per includere non solo i valori numerici esplicitamente citati come i limiti dell'intervallo, ma anche per includere tutti i singoli valori numerici o sottointervalli racchiusi all'interno di tale intervallo come se ciascun valore numerico e sottointervallo fosse citato esplicitamente. Tutti i numeri che esprimono quantità, percentuali o proporzioni, e altri valori numerici utilizzati nella specifica sono da intendersi come modificati in tutti i casi dal termine "circa".

Ad esempio, un intervallo di concentrazione da 0,1 a 5 ng/ml dovrebbe essere interpretato in modo da includere non solo i limiti di concentrazione esplicitamente indicati di 0,1 ng/ml e 5 ng/ml, ma anche per includere singole concentrazioni come 0,2 ng/ml, 0,8 ng/ml, 1,0 ng/ml, 2,2 ng/ml, 3,6 ng/ml e sottointervalli come 0,3-2,5 ng/ml, 1,8-3,2 ng/ml ecc. Questa interpretazione dovrebbe applicarsi indipendentemente dall'ampiezza dell'intervallo o dalla caratteristica che viene descritta.

I termini "somministrare" e "somministrazione" sono qui utilizzati per indicare qualsiasi metodo che nella pratica medica sana rilasci la composizione farmaceutica in emulsione a un paziente in modo tale da fornire l'effetto terapeutico desiderato.

Come utilizzato nella presente, la somministrazione "topica" della composizione farmaceutica in emulsione si riferisce all'applicazione e alla diffusione attraverso lo strato corneo, inclusa l'applicazione a lesioni psoriasiche e pelle lesa.

Come utilizzato nella presente, negli studi di penetrazione cutanea *in vitro* il termine "epidermide" include lo strato corneo e il tessuto o gli strati fino alla membrana basale, come isolati mediante trattamento di separazione termica.

Come qui utilizzato, negli studi di penetrazione cutanea *in vitro* con pelle addominale umana ex vivo dermatomizzata a uno spessore di 500 micron (+/- 100 micron); il termine "epidermide" è lo strato superiore/superficiale ottenuto mediante procedimento di separazione termica, e il termine "derma" è lo strato sottostante (dopo una procedura di lavaggio/tape stripping).

I termini "trattare" o "trattamento" di una condizione o disturbo dermatologico racchiudono l'attenuazione di almeno un suo sintomo, una riduzione della sua gravità o il ritardo, la prevenzione o l'inibizione della sua progressione. Il trattamento non deve necessariamente significare che la condizione o il disturbo sia completamente guarito. Un'utile composizione farmaceutica in emulsione nella presente deve solo ridurre la gravità della condizione o disturbo, ridurre la gravità dei sintomi a essa associati, fornire un miglioramento della qualità della vita al paziente, o ritardare, prevenire o inibire l'insorgenza della condizione o disturbo. Non è necessario che un trattamento sia efficace in ogni elemento di una popolazione, ad esempio una popolazione di pazienti con dermatite atopica, per avere utilità clinica, come è riconosciuto nelle tecniche mediche e farmaceutiche.

Il termine "suo sale farmaceuticamente accettabile" si riferisce a sali che sono sicuri ed efficaci per l'utilizzo topico nel paziente e possiedono l'attività

farmaceutica desiderata. Tali sali includono i sali formati quando un protone acido è sostituito con uno ione metallico (ad esempio ione di metallo alcalino, ione di metallo alcalino terroso o ione di alluminio).

I termini "farmaceuticamente accettabile" e "dermatologicamente accettabile" significano approvabili da un'agenzia di regolamentazione o elencati nella Farmacopea o altra guida generalmente riconosciuta per l'utilizzo negli animali, e più in particolare negli esseri umani.

Come utilizzato nella presente, il termine "penetrazione cutanea" si riferisce alla diffusione del 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o di un suo sale farmaceuticamente accettabile attraverso lo strato corneo e nell'epidermide e/o nel derma della pelle.

Come utilizzato nella presente, "pazienti" include pazienti umani, inclusi adulti, adolescenti e bambini (ad esempio pazienti pediatrici). Un paziente pediatrico può includere adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Un bambino ai fini della presente ha meno di 12 anni.

Come utilizzato nella presente, "solubilizzare" significa disciolto in uno stadio particolare in una quantità  $\geq 50\%$  p/p,  $\geq 60\%$  p/p,  $\geq 70\%$  p/p, o  $\geq 80\%$  p/p,  $\geq 90\%$  p/p o  $\geq 95\%$  p/p, in base alla percentuale in peso della composizione finale preparata.

Come utilizzato nella presente, "omogeneo" significa una dispersione uniforme di uno stadio nell'altro. Nel caso di un'emulsione o/a è la dispersione uniforme dello stadio oleoso all'interno dello stadio d'acqua.

Qualsiasi intervallo di concentrazione, intervallo di percentuale o intervallo di rapporto indicato nella presente deve essere inteso come comprendente concentrazioni, percentuali o rapporti di qualsiasi numero intero all'interno di tale intervallo e sue frazioni, come un decimo e un centesimo di un numero intero, se non diversamente indicato.

Salvo diversa indicazione, tutte le percentuali si basano sulla percentuale in peso della composizione finale preparata, e tutti i totali sono pari al 100% in peso.

Occorre comprendere che i termini "un" e "uno, una" come utilizzati nella presente si riferiscono a "uno o più" dei componenti indicati. Sarà chiaro a un esperto nella tecnica che l'utilizzo della forma singolare include la forma plurale se non diversamente specificato.

In tutta la domanda, le descrizioni di varie forme di realizzazione utilizzano un linguaggio "comprendente", tuttavia in alcuni casi specifici, una forma di realizzazione può essere alternativamente descritta utilizzando il linguaggio "costituito essenzialmente da" o "costituito da".

"Sostanzialmente privo" di un componente specificato si riferisce a una composizione con meno di circa l'1% in peso del componente specificato.

"Privo" di un componente specificato si riferisce a una composizione dove il componente specificato è assente.

Poiché il profilo biologico, o il pK/pD del 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, dipende dall'assenza di prodotti di degradazione e dal rilascio del principio attivo negli strati appropriati della pelle in quantità efficaci, composizioni come quelle qui

descritte offrono ai pazienti una nuova opzione di trattamento terapeutico per varie condizioni infiammatorie della pelle.

Altri termini utilizzati nella presente sono da intendersi definiti dai loro ben noti significati nella tecnica. Gli esempi esposti di seguito sono illustrativi della presente invenzione e non sono in ogni modo da intendersi come limitativi della portata della presente invenzione. Gli esempi seguenti illustrano l'invenzione. I presenti esempi non intendono limitare l'ambito della presente invenzione, bensì fornire una guida al tecnico esperto per preparare e utilizzare i composti, le composizioni e i metodi della presente invenzione.

### **Esempi**

#### ***Esempio comparativo 1 - Preparazione di una crema comprendente lo 0,5 p/p di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene***

La seguente composizione in crema è stata preparata:

Tabella 1:

<b>Numero formulazione</b>	<b>1</b>	<b>1(a)</b>
<b>Principio</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>
<b><u>Stadio attivo</u></b>		
Principio attivo	0.50	1.00
Propilenglicole	10.00	10.00
Dietilenglicole monoetiletere	2.00	2.00
Polisorbato 80	1.00	1.00
<b><u>Stadio d'acqua</u></b>		
Acqua purificata	53.09	52.59
Acetato di sodio	0.51	0.51
Acido acetico glaciale	0.10	0.10
Metilparabene	0.18	0.18
Propilparabene	0.02	0.02
<b><u>Stadio oleoso</u></b>		
Cera emulsionante, BP	7.20	7.20
Petrolato bianco	17.00	17.00
Olio minerale	6.00	6.00
Steareth 2	1.50	1.50
Steareth 20	0.90	0.90
	100.00	100.00

A causa della degradazione chimica del principio attivo osservata durante i test di stabilità di questa formulazione, sono state quindi preparate formulazioni alternative in cui è stato aggiunto un antiossidante e sono stati utilizzati conservanti e sistemi tampone alternativi. Inoltre, in alternativa Crodex™ può essere sostituito con Polawax™. Vedere gli esempi 2-4 di seguito.

#### ***Esempio comparativo 2 - Preparazione di composizioni in crema comprendenti lo 0,5% p/p di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene***

Successivamente sono state preparate le seguenti composizioni in crema:

Tabella 2:

<b>Numero formulazione</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Principio</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>
<b><u>Stadio attivo</u></b>				

Principio attivo	0.50	0.50	0.50	0.50
Polisorbato 80	1.00	-	-	1.00
Propilenglicole	10.00	10.00	10.00	10.00
Dietilenglicole monoetilere	2.00	2.00	2.00	2.00
<b>Stadio d'acqua</b>				
Acqua purificata	53.23	49.23	53.43	53.23
Sodio citrato diidrato	0.19	0.19	0.19	0.19
Acido citrico	0.08	0.08	0.08	0.08
Disodio EDTA	0.10	0.10	0.10	0.10
<b>Stadio oleoso</b>				
Bianco petrolato	17.00	17.00	17.00	17.00
Olio minerale leggero	6.00	6.00	6.00	6.00
Stearth 2	1.50	1.50	1.50	1.50
Stearth 20	0.90	0.90	0.90	0.90
Antiossidante	0.05	0.05	0.05	0.05
Conservante	0.25	0.25	0.25	0.25
Cera emulsionante non ionica	7.20	12.20	8.00	-
Sodio cetostearil solfato e alcol cetearilico (Kolliphor CS A)	-	-	-	7.20
	100.00	100.00	100.00	100.00

**Esempio comparativo 3 - Composizioni in crema aggiuntive comprendenti lo 0,5% p/p di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene**

Tabella 3:

Numero formulazione	6	7	8	9
Principio	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
<b>Stadio attivo</b>				
Principio attivo	0.50	0.50	0.50	0.50
Polisorbato 80	2.88	1.00	-	1.00
Polisorbato 20	-	-	2.88	-
Propilenglicole	10.00	10.00	10.00	10.00
Dietilenglicole monoetilere	2.00	2.00	2.00	2.00
<b>Stadio d'acqua</b>				
Acqua purificata	54.23	59.43	54.23	52.93
Sodio citrato diidrato	0.19	0.19	0.19	0.19
Acido citrico	0.08	0.08	0.08	0.08
EDTA disodico	0.10	0.10	0.10	0.10
<b>Stadio oleoso</b>				
Bianco petrolato	17.00	17.00	17.00	17.00
Olio minerale leggero	6.00	6.00	6.00	6.00
Stearth 2	1.50	1.50	1.50	1.50
Stearth 20	0.90	0.90	0.90	0.90
Propil gallato	0.05	0.05	0.05	0.05
Acido benzoico	0.25	0.25	0.25	0.25
Alcool cetearilico	4.32	-	4.32	-
Gliceril stearato + PEG 100 stearato	-	-	-	7.50
Olio di ricino idrogenato PEG 40	-	1.00	-	-
	100.00	100.00	100.00	100.00

**Esempio comparativo 4 -ulteriori composizioni in crema comprendenti lo 0,5% p/p di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene**

In base ai risultati degli esempi 2 e 3, le formulazioni 10-14 sono state selezionate per un ulteriore sviluppo. Le formulazioni 10-14 sono uguali tra loro con l'eccezione che sono presenti diversi livelli di principio attivo (che vanno da 0% - 2% p/p) e il livello d'acqua è regolato di conseguenza.

Tabella 4:

Numero formulazione	10	11	12 (tergus)	13	14
Principio	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
<b>Stadio attivo</b>					
Principio attivo	0.00	0.10	0.50	1.00	2.00
Polisorbato 80	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
Propilenglicole	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Dietilenglicole monoetiletere	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
<b>Stadio d'acqua</b>					
Acqua purificata	53.18	53.08	52.68	52.18	51.18
Citrato di sodio	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
Acido citrico	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
EDTA disodico	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
<b>Stadio oleoso</b>					
BHT	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Acido benzoico	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Cera emulsionante non ionica	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20
Bianco petrolato	16.50	16.50	16.50	16.50	16.50
Olio minerale leggero	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
Steareth 2	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
Steareth 20	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

#### **Esempio comparativo 5 - Metodo di preparazione**

Le composizioni in crema descritte negli esempi 1-4 sono state preparate utilizzando il seguente metodo generale:

##### *Stadio oleoso:*

1. A un recipiente di dimensioni adeguate, aggiungere i principi dello stadio oleoso (ad esempio petrolato, olio minerale, steareth 2 e steareth 20), avviare la miscelazione e riscaldare a 70-80 °C.
2. Una volta che lo stadio oleoso è a 70-80 °C, aggiungere lentamente Polawax™, Crodex o alcol cetearilico (a seconda dei casi). Mescolare fino a quando tutti i materiali non sono fusi/disciolti e lo stadio oleoso ha un aspetto uniforme.

##### *Stadio attivo:*

3. In un altro recipiente di dimensioni adeguate, aggiungere i principi dello stadio attivo (ad esempio propilenglicole e dietilenglicole monoetiletere). Scaldare a 50-60 °C durante la miscelazione.
4. Una volta raggiunta la temperatura, aggiungere lentamente il principio attivo allo stadio attivo mescolando. Mantenere la temperatura a 50-60 °C e mescolare fino a ottenere un composto omogeneo e privo di particelle non disciolte e lo stadio attivo ha un aspetto uniforme.

##### *Stadio d'acqua:*

5. Aggiungere i principi dello stadio d'acqua al recipiente di miscelazione principale (ad esempio acqua e tampone). Iniziare a mescolare e riscaldare a 70-80 °C. Mescolare fino a quando tutti i materiali non sono completamente disciolti e lo stadio acquoso ha un aspetto uniforme.

*Emulsificazione:*

6. Una volta che gli stadi d'acqua e oleoso sono privi di particelle non disciolte, uniformi nell'aspetto e a 70-80 °C, trasferire lentamente sottovuoto lo stadio oleoso nel recipiente principale contenente lo stadio acquoso. Raschiare il recipiente dello stadio oleoso e trasferirlo nel recipiente principale.
7. Una volta completati il trasferimento e la raschiatura, mantenere le impostazioni del miscelatore e mescolare per 5-10 minuti mantenendo la temperatura del prodotto tra 70-80 °C. Verificare che il prodotto abbia un aspetto uniforme.
8. Una volta uniforme, continuare a mescolare e raffreddare a 50-60 °C.
9. Quando le temperature del prodotto e dello stadio attivo sono a 50-60 °C, aumentare la miscelazione e trasferire lentamente sottovuoto lo stadio attivo nel recipiente principale. Raschiare e risciacquare il recipiente dello stadio attivo utilizzando il propilenglicole dedicato e trasferirlo nel recipiente principale.
10. Una volta completati il trasferimento e la raschiatura, aumentare il livello di vuoto e mantenere le impostazioni del miscelatore e mescolare per 5-10 minuti mantenendo la temperatura del prodotto tra 50-60 °C. Verificare che il prodotto abbia un aspetto uniforme.
11. Una volta completata la miscelazione, continuare a mescolare e raffreddare il lotto a 30 °C (25-35 °C).
12. Una volta raggiunta la temperatura, ridurre la miscelazione e raffreddare il lotto a <25 °C.
13. Quando la temperatura del prodotto è <25 °C, mescolare per 15 minuti ad alta velocità. Mantenere la temperatura del prodotto a <25 °C.
14. Una volta completata la miscelazione, ridurre la velocità di miscelazione e verificare che il prodotto abbia un aspetto uniforme. Se necessario, raffreddare il prodotto a <25 °C prima di avviare lo scarico del prodotto.
15. Una volta uniforme e con la temperatura del prodotto <25 °C, scaricare il prodotto negli appositi contenitori di conservazione prelevando campioni secondo necessità.

Un processo alternativo dove lo stadio d'acqua è aggiunto allo stadio oleoso (cioè l'opposto del processo sopra menzionato) ha portato a un prodotto con un aspetto fisico insoddisfacente e una stabilità chimica inferiore.

***Esempio 6 - Stabilità chimica e fisica***

I campioni delle formulazioni 2-5 sono stati conservati a 25, 30 e 40 °C per 3 mesi e sono stati sottoposti ad analisi visiva. Le formulazioni 2-4 non hanno presentato scolorimento o separazione fisica nel periodo di 3 mesi. La formulazione 5 presentava tuttavia segni di non omogeneità.

I campioni sono stati inoltre sottoposti ad analisi di stabilità chimica mediante HPLC utilizzando le seguenti condizioni:

Colonna Zorbax Bonus fase inversa: 150 x 4,6 mm, 3,5 µm granulometria con fritta di guardia da 4,0 mm

Temp. colonna: 25 °C

Tabella 5: Gradiente di eluizione HPLC

Temp. autocampionatore: ambiente

Tempo (minuti)	%B
0	5
40	100
45	100
45.1	5
50	5

Portata: 1,0 ml/min

Volume di iniezione: 15 µl

Rilevamento: 235 nm

Tempo di esecuzione: 50 minuti

Stadio mobile A: 0,1% TFA in acqua

Stadio mobile B: Acetonitrile

Le formulazioni 2-5 soddisfano le specifiche di stabilità chimica quando conservate in condizioni ICH standard per un massimo di 3 mesi. Le formulazioni 6-9 hanno mostrato una stabilità chimica e fisica simile. Sulla base di questi risultati, le formulazioni 10-14 sono state selezionate per un ulteriore sviluppo. Tuttavia, durante lo sviluppo del processo delle formulazioni 10-14 è stato osservato dall'analisi microscopica che la struttura in emulsione di queste formulazioni non era uniforme ed era presente materiale simile alla cera. L'emulsione non uniforme è illustrata nella figura 1 ed è stata determinata come dipendente dalla concentrazione del principio attivo. In altre parole, non c'era tale osservazione nella formulazione 10 (placebo) e sono stati osservati livelli aumentati di eterogeneità con livelli crescenti di principio attivo.

Per identificare quale principio semisolido è responsabile della formazione dell'emulsione non uniforme, sono stati condotti esperimenti dove ogni principio semisolido è stato sistematicamente sostituito come segue:

Rimuovere	Sostituire
Cera emulsionante NF	Acqua
Steareth-2 e Steareth-20	Acqua
Petrolato bianco	Olio minerale
Petrolato bianco	Acqua
Cera emulsionante NF e petrolato bianco	Acqua

È stato osservato che la formulazione priva di petrolato aveva un'emulsione uniforme. Un'ulteriore caratterizzazione è stata condotta utilizzando la microscopia ottica a stadio caldo, XRD, microscopia IR e microscopia a fluorescenza. Queste tecniche hanno confermato che il materiale simile a cera era costituito da petrolato ed era una funzione della concentrazione del principio attivo presente. Queste osservazioni suggerivano che il petrolato non fosse adeguatamente emulsionato e che il principio attivo non fosse solubilizzato né nello stadio d'acqua né nello stadio oleoso dell'emulsione.

**Esempio 7 - Sviluppo della formulazione in crema finale fisicamente e chimicamente stabile comprendente lo 0,5% p/p di 3,5-Diidrossi-4-**

### *isopropil-trans-stilbene per lo sviluppo clinico*

È stata determinata la solubilità del principio attivo in diversi solventi. È stato osservato che il principio attivo ha una buona solubilità nei trigliceridi a catena media (MCT), che è stato selezionato per sostituire il petrolato bianco e l'olio minerale nello stadio oleoso della composizione in emulsione. Le seguenti formulazioni sono state preparate con MCT al 5%, 10%, 15% e 20% (formulazioni 15-18). Sono state inoltre preparate due formulazioni (formulazioni 19 e 20) dove Polawax (una miscela brevettata di alcol cetostearilico ed emulsionanti) è stato sostituito con alcol cetostearilico ed emulsionante aggiuntivo.

Tabella 7:

Numero formulazione	15	16	17	18	19	20
Principio	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
<b>Stadio d'acqua</b>						
Acqua purificata	53.68	58.68	65.18	70.18	63.38	65.18
Citrato di sodio	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
Acido citrico	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
EDTA disodico	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
<b>Stadio oleoso</b>						
Principio attivo	2.00	2.00	0.50	0.50	0.50	0.50
Propilenglicole	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Dietilenglicole monoetiletere	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
BHT	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Acido benzoico	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Polawax	7.20	7.20	7.20	7.20	-	-
Alcol cetostearilico	-	-	-	-	7.20	5.40
MCT	20.00	15.00	10.00	5.00	10.00	10.00
Polisorbato 80	1.50	1.50	1.50	1.50	2.10	2.10
Steareth 2	1.80	1.80	1.80	1.80	2.50	2.50
Steareth 20	1.10	1.10	1.10	1.10	1.60	1.60
	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

Le formulazioni 15-20 sono state sottoposte ad analisi microscopica. Tutte e sei le formulazioni sono risultate omogenee e lo stadio oleoso disperso aveva una granulometria ridotta ed è stata osservata un'emulsione uniforme. La differenza nell'aspetto di una formulazione con il 10% di MCT come stadio oleoso rispetto a una formulazione con quantità maggiori di petrolato bianco e olio minerale come lo stadio oleoso è illustrata nella figura 2. Senza voler essere vincolati dalla teoria, si ritiene che, poiché il principio attivo è anfifilico, abbia il potenziale di destabilizzare l'emulsione, in particolare quando non viene effettuata un'appropriata selezione del solvente. Si ritiene che utilizzando il solvente appropriato per il principio attivo nello stadio oleoso si possa ottenere un'emulsione più stabile.

È stata preparata la formulazione 17 (0,5% di principio attivo), insieme a formulazioni equivalenti contenenti l'1% di principio attivo, il 2% di principio attivo (rispettivamente, formulazioni 21 e 22) e il 3% di principio attivo (formulazione 26). Sono state preparate anche formulazioni alternative dove Polawax al 7,2% è stato sostituito con alcol cetostearilico al 5,90% e sono stati anche preparati livelli di tensioattivi aumentati (formulazioni 23 e 24).

Una variante della formulazione 17 ma con lo 0,1% di principio attivo è indicata come formulazione 25. La formulazione 17 soddisfa tutte le specifiche di stabilità chimica e fisica se conservata in condizioni ICH standard fino a 6 mesi. Pertanto, una forma di realizzazione dell'invenzione è una composizione farmaceutica in emulsione chimicamente e fisicamente stabile quando conservata in condizioni ICH standard fino a 6 mesi comprendente il principio attivo 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso, uno stadio d'acqua, un tensioattivo e un antiossidante, e in cui l'attivo è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. Un'altra forma di realizzazione dell'invenzione è una composizione farmaceutica in emulsione chimicamente e fisicamente stabile quando conservata in condizioni ICH standard fino a 6 mesi comprendente il principio attivo 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, uno stadio oleoso, uno stadio d'acqua, un tensioattivo e un antiossidante, e in cui l'emulsione è omogenea. In un'altra forma di realizzazione, l'attivo è solubilizzato nello stadio oleoso della composizione in emulsione. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di 1 micron o meno.

Sono state inoltre realizzate ulteriori formulazioni con modifiche ai cosolventi, ad esempio formulazioni da 27 a 29. Questi dati suggeriscono che il propilenglicole o il Transcutol non sono necessari per la stabilità fisica delle formulazioni, fornendo così opportunità per solventi alternativi per la solubilizzazione dei principi attivi da utilizzare.

I risultati sono mostrati nella tabella 8 di seguito:

Tabella 8:

Numero formulazione	17	21	22	23	24	25	26	27	28	29
<b>Principio</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>	<b>% p/p</b>
Acqua purificata	65.18	64.68	63.68	63.18	61.18	65.58	62.68	75.18	67.18	77.18
Citrato di sodio	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
Acido citrico	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
EDTA disodico	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Principio attivo	0.50	1.00	2.00	2.00	4.00	0.10	3.00	0.50	0.50	0.50
Propilenglicole	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	-	10.00	-
Dietilenglicole etere monoetilico	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00		
BHT	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Acido benzoico	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Cera emulsionante, NF	7.20	7.20	7.20	-	-	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20
Alcol cetostearilico	-	-	-	5.90	5.90	-	-	"	"	"
MCT	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Polisorbato 80	1.50	1.50	1.50	2.10	2.10	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
Steareth 2	1.80	1.80	1.80	2.50	2.50	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
Steareth 20	1.10	1.10	1.10	1.60	1.60	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

*Esempio 8 - Metodo di preparazione delle formulazioni finali*

Le composizioni in crema descritte nell'esempio 7 sono state preparate utilizzando il seguente metodo generale:

Stadio oleoso:

1. In un recipiente di dimensioni adeguate, aggiungere ai principi dello stadio oleoso (ad esempio MCT, Polawax™, acido benzoico, BHT, propilenglicole, dietilenglicole monoetiletere, polisorbato 80, steareth 2, steareth 20 e il principio attivo), avviare la miscelazione e riscaldare a 70-80 °C, continuare a mescolare fino a quando il principio attivo non si sarà disciolto e lo stadio non avrà un aspetto uniforme.

Stadio d'acqua:

2. Aggiungere i principi dello stadio d'acqua al recipiente di miscelazione principale (ad esempio acqua e citrato di sodio, acido citrico e disodio edetato). Iniziare a mescolare e riscaldare a 70-80 °C. Mescolare fino a quando tutti i materiali non sono completamente disciolti e lo stadio acquoso ha un aspetto uniforme.

Emulsificazione:

3. Una volta che gli stadi d'acqua e oleoso sono privi di particelle non disciolte, uniformi nell'aspetto e a 70-80 °C, trasferire lentamente sottovuoto lo stadio oleoso nel recipiente principale contenente lo stadio acquoso. Raschiare il recipiente dello stadio oleoso e trasferirlo nel recipiente principale.
4. Una volta completati il trasferimento e la raschiatura, mantenere le impostazioni del miscelatore e mescolare per 5-10 minuti mantenendo la temperatura del prodotto tra 70-80 °C. Verificare che il prodotto abbia un aspetto uniforme.
5. Trasferire il lotto nel recipiente di contenimento. Raffreddare.

Pertanto, un'altra forma di realizzazione della presente invenzione è un metodo per realizzare una composizione in emulsione comprendente

- i. miscelazione e riscaldamento dei principi dello stadio oleoso e del principio attivo 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile fino a dissoluzione;
- ii. miscelazione dei principi dello stadio d'acqua fino a completa dissoluzione;

aggiungere il principio dello stadio oleoso della fase (i) e i principi dello stadio d'acqua della fase (ii) e mescolare fino ad avere un aspetto uniforme.

In un'altra forma di realizzazione il principio attivo è solubilizzato nello stadio oleoso. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di circa 35 micron o meno. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 25 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 15 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 10 micron. In

un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è inferiore a circa 5 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di circa 0 o è inferiore a circa 1 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è di circa 0,5 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,05 a circa 35 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,05 a circa 5 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,05 a circa 1 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,1 a circa 0,75 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo è da circa 0,05 a circa 35 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo (D50) è inferiore a 5 micron. In un'altra forma di realizzazione, la dimensione media delle goccioline dello stadio discontinuo (D50) è inferiore a 1 micron.

È descritto un metodo per realizzare una composizione in emulsione comprendente

- i. miscelazione e riscaldamento dei principi dello stadio oleoso e del principio attivo 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile fino a dissoluzione;
- ii. miscelazione dei principi dello stadio d'acqua fino a completa dissoluzione;

aggiunta del principio dello stadio oleoso della fase (i) e dei principi dello stadio d'acqua della fase (ii) e miscelazione fino ad avere un aspetto uniforme, e l'emulsione è omogenea e opzionalmente ha una dimensione media delle goccioline dello stadio oleoso/stadio discontinuo (D50) inferiore a 5 micron.

***Esempio comparativo 9 - ulteriori composizioni in crema comprendenti l'1,0% p/p di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene***

Per aiutare nell'identificazione dei principi semisolidi responsabili della formazione in emulsione non uniforme, sono stati condotti esperimenti aggiuntivi in cui è stato mantenuto il petrolato nella formulazione, l'olio minerale è stato rimosso e sostituito da trigliceridi a catena media (MCT) nello stadio oleoso della composizione in emulsione (vedere tabella 9). In generale, la variabile per le formulazioni 30-32 era la quantità di % di petrolato e le successive concentrazioni di acqua. Le formulazioni 33 e 37 dimostrano un livello inferiore di petrolato (4% e 2%) con il 10% di MCT. La formulazione 34 dimostra MCT e olio minerale insieme. Le formulazioni 35 e 36 dimostrano un livello basso di olio minerale e petrolato insieme all'MCT, e infine le formulazioni 38 e 39 dimostrano un livello basso di olio minerale e petrolato insieme senza MCT. Caratteristiche dell'emulsione non uniformi sono state osservate nelle formulazioni 34-37 di dimensioni variabili. Le formulazioni contenenti livelli più bassi di petrolato portano ancora a caratteristiche dell'emulsione non uniformi con il principio attivo che potrebbero essere ancora stabili ma al momento sconosciute. In

particolare, l'olio minerale può essere aggiunto nelle formulazioni in combinazione con MCT.

Tabella 9:

Numero formulazione	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Principio	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
<b>Stadio d'acqua</b>											
Acqua purificata	48.18	52.68	56.68	60.68	57.75	56.75	60.67	59.67	69.18	66.38	65.18
Citrato di sodio	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
Acido citrico (anidro o monoidrato)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.09	0.09	0.09	0.09	0.08	0.08	0.08
Disodio EDTA	0.10	0.10	0.10	0.10	0.09	0.09	0.09	0.09	0.10	0.10	0.10
<b>Stadio oleoso</b>											
Principio attivo	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	0.50	0.50	0.50
Propilenglicole	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Dietilenglicole etere monoetilico	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
BHT	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Acido benzoico	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.10	0.10	0.10
Cera emulsionante, NF	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20	10.00	7.20
Petrolato bianco	16.50	12.00	8.00	4.00		4.00	2.00	4.00	3.00	3.00	-
MCT	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00			
Olio minerale	-	-	-	-	6.00	3.00	1.00	-	3.00	3.00	10.00
Polisorbato 80	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
Steareth 2	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
Steareth 20	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10
	100.0	100.0	100.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

È stato notato che l'esempio 3 di US 7,868,047 conteneva un attivo in una base di crema "Galax" che non sembra essere una base compendiale né disponibile in commercio. Lì è disponibile un prodotto commerciale da WellSpring Pharmaceuticals, Fla., USA intitolato crema base "Glaxal" che comprende acqua, petrolato, alcol cetearilico, paraffina liquida, cetareth-20, sodio fosfato e p-cloro-m-cresolo.

Utilizzando l'esempio 3 come una guida, sono state realizzate due formulazioni utilizzando la base WellSpring Glaxal. Il principio attivo 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene è stato disciolto in etanolo e quindi aggiunto alla base Glaxal durante la miscelazione. La miscelazione è stata portata avanti per 15 minuti fino a quando le formulazioni non sembravano omogenee e quindi analizzate al microscopio.

La formulazione 41 con 1% di principio attivo e 42 con 2% di principio attivo sono state realizzate con le seguenti composizioni:

Principio	% p/p
3,5-Diidrossi-4-isopropil- <i>trans</i> -stilbene	1-2
Etanolo	10
Base di Glaxal	q.b. 100

Come evidenziato al microscopio, la dimensione delle goccioline/particelle aumenta non appena il principio attivo è aggiunto alla base e dipende dalla quantità di attivo aggiunto. Questo è simile alle osservazioni osservate con formulazioni simili alla Formulazione 12 che conteneva anche olio

minerale e petrolato.

***Esempio 10 - Effetti delle composizioni in crema comprendenti 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene sulle proprietà di penetrazione cutanea***

Lo scopo di questo studio era di determinare la penetrazione cutanea *in vitro* di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene.

In particolare, le formulazioni 17 e 21-24 sono state testate per la loro capacità di rilasciare il principio attivo nell'epidermide e nel derma e sono state confrontate con le formulazioni 1 e 12.

In breve, le formulazioni 1, 12, 17 e 21-24 comprendenti 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene sono state valutate utilizzando un saggio di penetrazione cutanea. Questo studio è stato progettato per determinare la permeazione del farmaco nell'epidermide, nel derma e nel liquido ricevente.

La pelle addominale umana appena asportata è stata dermatomizzata a uno spessore di  $500 \pm 100 \mu\text{m}$  e montata su cellule di diffusione a flusso continuo utilizzando blocchi donatori per fornire una tenuta stagna, esponendo un'area della superficie di  $1,0 \text{ cm}^2$ . Le cellule di diffusione sono state collegate a pompe multicanale con una portata di circa  $0,6 \text{ ml/ora}$  con PBS. Ciascuna cellula è stata quindi equilibrata in un collettore di riscaldamento per garantire una temperatura superficiale della pelle di  $32 \text{ }^\circ\text{C}$  (per almeno 30 minuti prima del dosaggio). Gli articoli del test sono stati applicati a una dose di  $10 \mu\text{l}$  per sezione di pelle ( $10 \text{ mg}$  di articolo del test/ $\text{cm}^2$ ). Gli articoli del test sono stati applicati a due donatori separati per catturare la variazione inter-individuale e ad almeno sette sezioni di pelle per donatore per catturare la variazione intra-individuale. 15 ore dopo l'applicazione, la superficie della pelle è stata strofinata con tamponi di cotone ed eseguito tre volte il tape-stripping per rimuovere l'eventuale articolo residuo del test. La pelle lavata è stata divisa a caldo in corrispondenza della giunzione epidermica e dermica. Gli strati cutanei sono stati posti in fiale di omogeneizzazione separate e il farmaco è stato estratto. L'estrazione del principio attivo da articoli del test separati è servita a valutare l'efficienza del solvente di estrazione. Le concentrazioni di farmaco recuperate sono state utilizzate per calcolare la penetrazione della pelle nell'epidermide e nel derma come una percentuale delle dosi applicate. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene è stato rilevato utilizzando una cromatografia liquida/spettrometria di massa.

La quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene rilasciata nell'epidermide, derma (15 ore dopo l'applicazione) dalle formulazioni 1, 12, 17 e 21-24 è mostrata nella figura 3.

Le barre di errore rappresentano l'errore standard della media (SEM) da 8 a 14 replicati per formulazione (quattro donatori di pelle). Nota: Poiché l'area di dosaggio della cella di diffusione era di  $1 \text{ cm}^2$ , le quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene illustrate nella figura 3 rappresentano  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Confrontando le formulazioni di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene allo 0,5% p/p, è stata osservata la quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-

*stilbene* rilasciata nell'epidermide erano simili per la formulazione 17, formulazione 1 e formulazione 12. Tuttavia, la formulazione 17 ha fornito circa 3 volte più 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene nel derma rispetto alla formulazione 12 e alla formulazione 1. Inoltre, è stato osservato dai dati per le formulazioni 17, 21 e 22 che il principio attivo è stato rilasciato in modo dose-dipendente. Allo stesso modo, è stato osservato dai dati per le formulazioni 23 e 24 che il principio attivo è stato rilasciato in modo dose-dipendente.

Sembrava esserci una relazione inversa nella quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene rilasciata nel fluido ricevente per quindici ore, dove la formulazione 17 ha mostrato una quantità 2-4 volte inferiore rispetto alla formulazione 12 e alla formulazione 1. Simile alle quantità rilasciate agli strati cutanei (epidermide e derma), è stato osservato dai dati per le formulazioni 17, 21 e 22 che il principio attivo era rilasciato in modo dose-dipendente nel fluido ricevente. Allo stesso modo, è stato osservato dai dati per le formulazioni 23 e 24 che il principio attivo è stato rilasciato in modo dose-dipendente nel fluido ricevente.

#### ***Esempio 11 - Effetti delle composizioni in crema comprendenti 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene sulla deposizione cutanea***

Studi precedenti hanno mostrato che la formulazione 17 rilasciava quantità maggiori di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene nel derma con quantità inferiori che si ripartivano nel fluido ricevente rispetto alla formulazione 12. Per esplorare ulteriormente questa osservazione, è stato condotto uno studio sulla pelle umana ex vivo per misurare i livelli dermici ogni tre ore (0-15 ore) e a 24 ore e confrontati con le concentrazioni misurate nel fluido ricevente.

Le formulazioni 12 e 21 comprendenti rispettivamente lo 0,5% e l'1,0% di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene sono state valutate utilizzando un saggio di penetrazione della pelle umana ex vivo. Questo studio è stato progettato per determinare la permeazione del farmaco nell'epidermide, nel derma e nel fluido ricevente con un campionamento aggiuntivo per la deposizione cutanea. La pelle addominale umana appena asportata è stata dermatomizzata a uno spessore di  $500 \pm 100 \mu\text{m}$  e montata su cellule di diffusione a flusso continuo utilizzando blocchi donatori per fornire una tenuta stagna, esponendo un'area superficiale di  $1,0 \text{ cm}^2$ . Le cellule di diffusione sono state collegate a pompe multicanale con una portata di circa 0,6 ml/ora con PBS. Allo scopo di mantenere l'integrità della pelle e prevenire la crescita batterica, lo studio di settantadue ore che ha ricevuto il fluido conteneva l'1% di antibiotico-antimicotico. Ciascuna cellula è stata quindi equilibrata in un collettore di riscaldamento per garantire una temperatura superficiale della pelle di  $32 \text{ }^\circ\text{C}$  (per almeno 30 minuti prima del dosaggio). Gli articoli del test sono stati applicati a una dose di  $10 \mu\text{l}$  per sezione di pelle ( $10 \text{ mg}$  di articolo del test/ $\text{cm}^2$ ). Gli articoli del test sono stati applicati a due donatori separati per catturare la variazione inter-individuale e ad almeno sette sezioni di pelle per donatore per catturare la variazione intra-individuale. Il fluido ricevente è stato raccolto ogni ora per 72 ore come una misurazione del principio attivo che penetra attraverso la pelle. 3, 6, 9, 12 e 15 ore dopo l'applicazione, la superficie della pelle è

stata strofinata con un tampone di cotone ed eseguito tre volte il tape-stripping per rimuovere qualsiasi articolo residuo del test considerato non penetrante nella pelle. La pelle lavata è stata divisa a caldo in corrispondenza della giunzione epidermica e dermica. Gli strati cutanei sono stati posti in fiale di omogeneizzazione separate e il farmaco è stato estratto utilizzando un omogeneizzatore a sfere Omni. Le concentrazioni di farmaco recuperate sono state utilizzate per calcolare la penetrazione della pelle nell'epidermide e nel derma come una percentuale delle dosi applicate. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene è stato rilevato utilizzando un metodo di cromatografia liquida/spettrometria di massa descritto in precedenza.

La formulazione 21 ha mostrato la stessa tendenza osservata in precedenza, dove le concentrazioni di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene rilasciate nel derma erano più elevate rispetto alla formulazione 12. Vedere la figura 5. La tendenza all'aumento della deposizione dermica o della residenza tissutale dalla formulazione 21 è apparsa già 3 ore dopo l'applicazione ed è proseguita per le 15 ore di dosaggio.

Per l'analisi dei tessuti (epidermide e derma) non sono stati considerati punti temporali successivi (cioè maggiori di 15 ore) poiché la pelle ha iniziato a perdere la sua integrità, il che potrebbe potenzialmente comportare livelli misurati inaccurati di principio attivo.

È stata osservata la stessa relazione inversa nella quantità di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene rilasciata nel fluido ricevente, dove la formulazione 21 ha mostrato una quantità 1,4 volte inferiore rispetto alla formulazione 12 (figura 6). Questa tendenza per il rilascio ridotto al fluido ricevente è stata coerente per tutte le 72 ore di dosaggio poiché entrambe le formulazioni sembravano essere in uno stato stazionario dopo 12 ore (stadio di ritardo). Nonostante la formulazione 21 (1% p/p) avesse il doppio della concentrazione di principio attivo rispetto alla formulazione 12 (0,5% p/p), la formulazione 21 non è stata in grado di rilasciare quantità equivalenti nel fluido ricevente. Ciò suggerisce che la formulazione 21 è in grado di alterare la residenza tissutale impedendo al principio attivo di separarsi dalla pelle nel fluido ricevente.

In una forma di realizzazione dell'invenzione l'utilizzo è di una formulazione come quella sopra descritta che può fornire una minore esposizione sistemica del principio attivo al paziente durante l'utilizzo. In un'altra forma di realizzazione, la frequenza di dosaggio nell'area o aree interessate ora può essere dosata meno frequentemente di quanto precedentemente previsto. L'applicazione di una composizione della presente invenzione può essere applicata alle aree interessate due volte al giorno, una volta al giorno, una volta a giorni alterni; due volte a settimana; tre volte alla settimana, o una volta alla settimana, con la dose rappresentata da qualsiasi delle forme di realizzazione della presente. In un'altra forma di realizzazione, il trattamento può essere somministrato in due stadi, una frequenza di dosaggio iniziale come una o due volte al giorno, seguita da uno stadio di mantenimento, come a giorni alterni; due volte a settimana; tre volte a settimana o una volta a settimana.

***Esempio 12 - Attività biologica nella pelle umana ex vivo da composizioni in crema comprendenti 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene***

Il profilo target ha rivelato che il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene è un attivatore della via AhR nell'adenocarcinoma intestinale del colon

umano. BioMAP®, un sistema in grado di offrire informazioni fisiologicamente rilevanti su un composto prima di lunghi e costosi studi clinici o animali, ha confermato che è probabile che l'Ahr sia un target primario del 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene. È stato anche dimostrato che il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene induce l'espressione del gene target AhR, Cyp1A1, nei cheratinociti umani primari e nei leucociti umani o roditori. È stato sviluppato un modello che utilizza la pelle umana appena asportata per esplorare l'efficacia intrinseca dei principi attivi (cioè il coinvolgimento del target). Questo modello consente di applicare formulazioni topiche per esplorare l'attività farmacodinamica nella pelle. Questo studio confronta l'attività biologica di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene attraverso l'induzione di Cyp1A1 dalle formulazioni 17, 21 e 22 rispetto alla formulazione 12.

Coltura tissutale utilizzando cellule statiche: La pelle umana sana appena asportata è stata dermatomizzata a 750 µm e pulita con una soluzione antibiotica/antimicotica composta da Antibiotico-Antimicotico GIBCO™ all'1% (100X), 0,1% di Gentamicina in soluzione salina tamponata con fosfato 1x di Dulbecco. Biopsie di dodici mm di diametro sono state tagliate utilizzando punzoni per biopsia monouso e lavate in soluzione antibiotica/antimicotica per 5-10 minuti. Le biopsie cutanee sono state collocate su cellule statiche non rivestite da 7 mm (0,38 cm<sup>2</sup>) sterilizzate in autoclave con un volume del recettore di 2 ml e la tenuta stagna è stata mantenuta utilizzando morsetti metallici e camera del donatore. La camera del recettore è stata riempita con mezzi di corneificazione utilizzando una pipetta Pasteur per l'erogazione nella porta di campionamento. Le cellule statiche sono state quindi poste in un incubatore umidificato a 37 °C. Gli articoli del test sono stati applicati localmente (sull'epidermide esposta/asciutta) il Giorno 1. (Giorno 1). Ventiquattro ore dopo (Giorno 0), i terreni nella camera del recettore sono stati sostituiti con un cocktail di attivazione progettato per stimolare le cellule immunocompetenti residenti sulla pelle. Ventiquattro ore dopo (Giorno 1) il tessuto è stato rimosso, sminuzzato in pezzi inferiori a 1x1x1 mm e conservato in un volume di RNA 10x in seguito con 300 µl di tampone di lisi RNeasy integrato con 2-beta-mercapto-etanolo all'1% per l'isolamento dell'RNA.

Terreni di corneificazione: I terreni erano costituiti da 237 ml di terreno Modified Eagle di Dulbecco (DMEM), 237 ml di terreno F-12K di Ham, 1 ml di Adenina 90 mM, 1 ml di CaCl 0,94 M, 1 ml di Tri-iodotironina 10 nM, 1 ml di Insulina-Transferrina-Selenio-Etanolamina (ITS -X) (100X), 5 ml di Antibiotico-Antimicotico (100X), 10 ml di siero fetale bovino (FBS), 5 ml di integratore GlutaMAX™, 0,1 ml 50 mg/ml di Gentamicina.

Cocktail di attivazione: Un modello di coinvolgimento del target cutaneo umano ex vivo è stato originariamente sviluppato per imitare lo stato pro-infiammatorio della pelle psoriasica lesionale. Il modello può essere trovato in Smith et al, PLOS ONE, DOI: 10.1371/journal.pone.0147979; 12 febbraio 2016 ed è qui indicato come il saggio sRICA (attivazione delle cellule immunitarie residenti sulla pelle). Pertanto, le cellule immunocompetenti residenti sulla pelle sono state attivate *in situ* con una combinazione di 1 µg/ml di topo purificato NA/LE CD3 anti-umano, 2

ug/ml di CD28, 1 ug/ml di IFN-gamma anti-umano, 1 ug/ml di anticorpi IL-4 anti-umano e 10 ng/ml di umana ricombinante (rh) IL-1b/IL-1F2, 10 ng/ml di IL-6 rh (R&DSYSTEMS), 1 ng/ml di TGF-b1 rh e IL-21 rh. Tutti i componenti incorporati in un'unica miscela con i terreni di coltura (cioè cocktail di attivazione).

Isolamento e quantificazione dell'RNA: Circa 40 mg di tessuto sminuzzato sono stati aggiunti a provette di omogeneizzazione contenenti sfere di ceramica da 2,8 e 1,4 mm. Il tessuto è stato interrotto utilizzando una macchina omogeneizzatore mediante frantumazione a sfere ad alta produttività a 6300 giri/minuto per 30 secondi e 10 cicli con una pausa di ghiaccio di 2 minuti. L'omogenato è stato digerito aggiungendo 490 µl di acqua contenente 10 µl di Proteinasi K a 55 °C per 15 minuti. Il tessuto digerito è stato centrifugato per 3 minuti a 10.000x g per pellet di detriti cellulari e il surnatante è stato utilizzato per l'isolamento dell'RNA utilizzando il kit Mini per l'isolamento dell'RNA di Qiagen secondo il protocollo del produttore. L'RNA totale è stato quantificato utilizzando Nanodrop 2000. L'RNA isolato (1,4 ug) dal tessuto cutaneo è stato utilizzato come stampo in un volume di PCR da 20 µl utilizzando il kit di sintesi del cDNA Invitrogen Superscript di VILO per creare lo stampo di cDNA. Il cDNA è stato diluito 1:25 per la successiva qPCR con la sonda TaqMan specifica per ciascun gene da quantificare. La macchina per PCR Life Technologies AVii7 è stata utilizzata per i cicli di amplificazione qPCR 40. I livelli di RNA dell'espressione relativa di Cyp1A1 sono stati calcolati utilizzando la formula  $\Delta\Delta CT$  e normalizzati in sezioni di pelle non trattate.

Le formulazioni 17, 21 e 22 e la formulazione 12 hanno mostrato attività biologica per il 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene nella pelle umana misurata indirettamente dall'mRNA di Cyp1A1. Non ci sono state differenze nell'attività biologica tra queste formulazioni. La mancanza di risposta alle dosi dalle formulazioni 17, 21 e 22 suggerisce che questa sovraregolazione ha raggiunto un massimo o un plateau che è probabilmente raggiunto con formulazioni contenenti lo 0,5% di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o meno. Questi dati confermano che le concentrazioni quantificate negli studi di penetrazione cutanea *in vitro* sono biodisponibili e in grado di coinvolgere i target all'interno della pelle umana. Ciò che è stato riscontrato è che questo saggio non fornisce differenze statisticamente significative tra le formulazioni e/o le concentrazioni di attivo nelle formulazioni.

***Esempio 13 - Esposizione sistemica e concentrazioni cutanee di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene dopo somministrazione topica di 7 giorni a maialini Gottingen***

Per valutare le concentrazioni tissutali e l'esposizione sistemica, è stato condotto uno studio di tossicocinetica nei maialini di Gottingen con somministrazione topica ripetuta di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene per 7 giorni. Per confrontare l'esposizione sistemica ai livelli di tessuto cutaneo locale, le biopsie dei tessuti sono state raccolte, sezionate e analizzate per principio attivo e confrontate con le concentrazioni plasmatiche al Giorno 1 e Giorno 7. Una metodologia simile per le biopsie cutanee nei maialini è descritta in letteratura come da Mitra A, et al, Use of Minipig Skin

Biopsy Model as an Innovative Tool to Design Topical Formulation to Achieve Desired Pharmacokinetics in Humans. *JPharm Sci.* 17 febbraio 2015.

La formulazione 22 (2% di principio attivo) e la formulazione 12 (2,0%, ad esempio formulazione 14) sono state applicate alla pelle non abrasa di maialini (3 maschi/gruppo) alla dose del 2% al giorno (per un periodo di circa 23 ore) per 7 giorni. I siti di applicazione cutanea per questi gruppi erano il 10% della superficie corporea totale. Il peso della dose era di 2 g/kg/giorno, come determinato dal test di fattibilità della formulazione condotto prima dell'inizio del dosaggio (il veicolo appropriato è stato applicato al 10% della superficie corporea totale del primo maialino in ciascuno dei suddetti gruppi di dosaggio per circa 23 ore). I peli sono stati rimossi dalla schiena e dai fianchi di ciascun animale nei Giorni 1, 7 e 14 e secondo necessità durante lo studio. I siti di applicazione erano semi-occlusi con cerotti di garza tenuti in posizione con nastro adesivo e rete tubolare. Alla fine del periodo di esposizione, la rete e i cerotti sono stati rimossi e tutti i siti sono stati strofinati con acqua calda trattata con osmosi inversa e garza di cotone.

Sono stati valutati i seguenti endpoint/parametri: osservazioni cliniche, irritazione cutanea (valutata utilizzando il metodo Draize, peso corporeo e osservazioni macroscopiche e microscopiche (pelle trattata e non trattata). La valutazione tossicocinetica è stata eseguita sui campioni raccolti nei Giorni 1 e 7 per le concentrazioni plasmatiche e cutanee.

Il giorno 7, i maialini sono stati soppressi e la superficie della pelle è stata pulita attraverso una combinazione di diverse fasi di lavaggio, inclusi detergenti delicati, solventi, rasatura e rimozione del nastro adesivo per garantire che la formulazione residua fosse rimossa dalla superficie della pelle. La pelle è stata quindi asportata e la pelle è stata posizionata con l'epidermide rivolta verso il basso su una superficie pulita. Biopsie cutanee (8 mm) sono state raccolte dalle aree di dosaggio, poste in criotubi e immediatamente congelate fino all'analisi. Mentre era ancora congelato, l'ipoderma veniva rimosso utilizzando una lama di rasoio e la sezione superiore del campione (epidermide e derma superiore, sezione da 0 a 500 µm) veniva quindi tagliata via dal derma. Pertanto, l'epidermide si riferisce alla sezione superiore del campione di pelle costituita da strato corneo, epidermide e derma superiore (circa 500 µm) e il derma rappresenta il derma più profondo (circa 1.500 µm che significa un taglio del derma medio al grasso sottocutaneo). Le sezioni dell'epidermide e del derma sono state quindi pesate e omogeneizzate in 1 ml di una soluzione 75:25 di acqua:acetone nitrile contenente lo 0,1% di acido formico. L'omogenato è stato ulteriormente processato mediante precipitazione proteica utilizzando una soluzione di acetone nitrile al 100% con acido formico allo 0,1% e uno standard interno (5 ng/ml). Il surnatante della precipitazione proteica è stato fatto passare attraverso una piastra a 96 pozzetti Ostro per rimuovere i fosfolipidi.

La formulazione 22 ha determinato una maggiore deposizione cutanea di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene, nelle sezioni superiori da 500 µm e inferiori da 1.500 µm, rispetto alla formulazione 12 (con il 2% di principio attivo, qui denominata anche formulazione 14). L'aumento del carico

cutaneo è stato osservato il Giorno 1 ed è proseguito dopo 7 giorni di dosaggio ripetuto. Questi dati suggeriscono che la formulazione 22 ha la capacità di modificare il microambiente cutaneo dopo una singola applicazione, ma può anche mantenere questo effetto per periodi di dosaggio più lunghi. Sorprendentemente, l'esposizione sistemica misurata dall'AUC al Giorno 1 e al Giorno 7 era inferiore per la formulazione 22 rispetto alla formulazione 12 (con il 2% di principio attivo, ad esempio formulazione 14). Le concentrazioni plasmatiche sembravano diminuire ulteriormente per la formulazione 22 entro il Giorno 7, dove i livelli erano circa 2,5 volte inferiori per la formulazione 22 rispetto alla formulazione 12 (con il 2% di principio attivo, ad esempio formulazione 14). I dati sono correlati a quanto osservato negli studi *in vitro* sulla penetrazione della pelle umana in cui la formulazione 22 ha mostrato una maggiore deposizione cutanea con concentrazioni inferiori di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene rilasciate al fluido ricevente. La combinazione di questi dati suggerisce che la formulazione 22 è in grado di rilasciare quantità maggiori di tessuto al sito target, riducendo al minimo l'esposizione sistemica.

Sulla base del flusso di penetrazione cutanea *in vitro* e dei dati sull'uomo, le AUC umane previste dovrebbero essere inferiori a 50 ng\*h/ml, o inferiori a 42,5 ng\*h/ml e la C<sub>max</sub> prevista dovrebbe essere inferiore a 15 ng/ml o 12,5 ng/ml.

Studio non clinico	NOAEL (ng.h/ml)	AUC		NOAEL (ng/ml)	C <sub>max</sub>	
		Prevista (ng.h/ml)	Margine di sicurezza		Prevista (ng/ml)	Margine di sicurezza
Dermico 4% di crema, BID, maialino, 13 settimane	99	42.5	2	7.13	12.5	<1
Sottocutaneo 3 mg/kg/giorno, ratto, 13 settimane	99	42.5	2	31.6	12.5	2.5

Sulla base dei dati sui maialini *in vivo* e sui dati sull'uomo, si prevede che le AUC umane previste siano inferiori a 30,0 ng\*h/ml o inferiori a 23,5 ng\*h/ml. Sulla base dei dati *in vivo* sui maialini e sui dati sull'uomo, la C<sub>max</sub> prevista dovrebbe essere inferiore a 15 ng/ml o inferiore a 11,3 ng/ml.

Sulla base di dati umani limitati, le AUC umane (0-8 ore) dovrebbero essere inferiori a 16,0 ng\*h/ml, o inferiori a 14 ng\*h/ml, o inferiori a 11 ng\*h/ml. In un'altra forma di realizzazione, la C<sub>max</sub> dovrebbe essere inferiore a 5 ng/ml, o inferiore a 4 ng/ml, o inferiore a 3 ng/ml.

Studio non clinico	NOAEL (ng.h/ml)	AUC		NOAEL (ng/ml)	C <sub>max</sub>	
		Prevista (ng.h/ml)	Margine di sicurezza		Prevista (ng/ml)	Margine di sicurezza
Dermico 4% di crema, BID, maialino, 13 settimane	99	23.5	4	7.13*	11.3	~1
Sottocutaneo 3 mg/kg/giorno, ratto, 13 settimane	99	23.5	4	31.6	11.3	3

**Esempio 14 - Esposizione sistemica e concentrazioni cutanee di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene dopo somministrazione topica di 28 giorni a maialini Gottingen**

La somministrazione topica di 7 giorni di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene nella formulazione 22 ha mostrato concentrazioni significative di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene nella pelle dei maialini di Gottingen. I livelli sistemici di questo studio sono diminuiti dal Giorno 1 al Giorno 7, suggerendo che la formulazione 22 è in grado di fornire quantità maggiori di tessuto al sito target, riducendo al minimo l'esposizione sistemica. Per vedere se questa tendenza proseguirebbe per un periodo di dosaggio più lungo, è stato condotto un dosaggio ripetuto della somministrazione topica di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene per 28 giorni per valutare le concentrazioni tissutali, la tossicità dermica, l'irritazione cutanea e la tossicocinetica dalla formulazione 22.

Le formulazioni sono state somministrate come applicazione topica due volte al giorno (a distanza di  $10 \pm 1$  ora) sulla pelle dorsale (~10% della superficie corporea totale) di maialini di Gottingen (3/sexo/gruppo) per 28 giorni e sono state determinate la tossicità dermica, l'irritabilità dermica e di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene. Le dosi giornaliere iniziali erano 0 (veicolo), 10, 20 o 60 mg/kg/giorno di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene (rispettivamente concentrazioni a 0, 0,5, 1,0 e 3,0% p/p) a un peso di formulazione della dose di 1 g/kg/dose (2 g/kg/giorno). Dopo l'applicazione della dose in ogni giorno di dosaggio, i siti di dosaggio sono stati semi-occlusi per circa  $20 \pm 1$  ora dalla prima dose e quindi lavati delicatamente prima dell'applicazione della dose successiva.

Tabella 12: Parametri tossicocinetici cutanei e plasmatici medi a seguito di somministrazione cutanea due volte al giorno di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene nella formulazione 22 ai maialini Gottingen maschi e femmine

Dose giornaliera (mg/kg/giorno) <sup>a</sup>	Maschio				Femmina			
	0	10	20	60	0	10	20	60
<b>Numero di animali:</b>	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>AUC<sub>(0-t)</sub> (ng.h/ml) Giorno 1</b>	NA	NA	NA	NR	NA	NR	NA	NR
<b>Giorno 28</b>	NA	NA	NA	NR	NA	NR	NA	4.84
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml) Giorno 1</b>	NA	NA	NA	0.376	NA	NR	NA	0.408
<b>Giorno 28</b>	NA	NA	NA	0.845	NA	0.395	NA	0.830
<b>Concentrazione cutanea (Giorno 29; ng/g)</b>								
Epidermide/derma superiore	-	4830	3950	10000	-	2540	2270	6530
Derma inferiore	-	166	615	3660	-	NQ	305	3.04

NA: Non applicabile. NR: Non riportato a causa dei dati limitati; NQ: Non quantificabile, la concentrazione al di sotto del limite di quantificazione (0,300 ng/ml per il plasma e 0,25 ng/ml per la pelle)

<sup>a</sup> Dosi espresse in termini di composto progenitore.

Nei Giorni 1 e 28, 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene non era quantificabile nel plasma a 5 e 10 mg/kg/dose (10 e 20 mg/kg/giorno) ad eccezione di 2 punti temporali al Giorno 28 (3 e 24 ore dopo la prima dose) che avevano valore di concentrazione 1 in ogni punto temporale per le femmine a 5 mg/kg/dose (10 mg/kg/giorno). A 30 mg/kg/dose (60 mg/kg/giorno), 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene era quantificabile nel plasma fino a 3

ore dopo il dosaggio (prima o seconda dose) nei Giorni 1 e 28.

I valori di  $T_{max}$  variavano da 1 a 3 ore dopo la dose (prima o seconda dose) ai Giorni 1 e 28 al livello di dose di 60 mg/kg/giorno. I valori di  $C_{max}$  variavano da 0,306 a 1,81 ng/ml per maschi e femmine. In generale, non è stato possibile riportare  $AUC_{0-t}$  poiché la maggior parte dei valori di concentrazione è inferiore al limite di quantificazione.

Le concentrazioni di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene erano generalmente più elevate nell'epidermide/derma superiore sia dei maschi sia delle femmine rispetto a quelle nel derma inferiore. Le concentrazioni di pelle animale individuale media per genere alla necropsia erano più elevate nel gruppo di 60 mg/kg/giorno a 8265 ng/g nell'epidermide/derma superiore e 1830 ng/g nel derma inferiore. Non è stato possibile valutare il confronto delle concentrazioni nella pelle con quelle nel plasma poiché le concentrazioni plasmatiche nelle 24 ore al giorno 28 erano inferiori al limite di quantificazione.

Tutti gli animali sono sopravvissuti alla loro necropsia programmata. Non vi era irritazione cutanea correlata all'articolo del test basata sulla valutazione dermica del sito di dosaggio. Non vi era tossicità sistemica basata su osservazioni cliniche, valutazioni cardiovascolari (ECG) e oftalmoscopiche, peso corporeo, consumo di cibo, patologia clinica e valutazioni post mortem (peso degli organi, patologia macroscopica e microscopica). Pertanto, una forma di realizzazione dell'invenzione è una composizione farmaceutica non irritante o irritante ridotta comprendente 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile, rispetto a una formulazione avente una composizione di 1 o 12 (con % p/p di attivo comparabile).

In conclusione, dopo somministrazione topica due volte al giorno di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene alle dosi di 0 (veicolo), 0,5, 1,0 e 3,0% p/p (studio su animale) nelle presenti formulazioni inventive descritte nell'esempio 7 (10, 20 mg/kg/giorno) e nell'esempio 8 (rispettivamente 60 mg/kg/giorno) su circa il 10% della superficie corporea totale dei maialini (n = 3/sex/gruppo) per 28 giorni, non ha provocato irritazione cutanea o tossicità sistemica. Pertanto il "Livello senza effetti avversi osservati" (NOAEL) per l'irritazione cutanea o la tossicità sistemica era del 3% (p/p) o 60 mg/kg/giorno, la dose più elevata testata. 3,5-Diidrossi-4-isopropil-*trans*-stilbene ha raggiunto una concentrazione media di picco di 8265 ng/g nella pelle (epidermide/derma superiore) nel gruppo di 60 mg/kg/die mentre le esposizioni sistemiche erano relativamente molto più basse o frequenti al di sotto del limite di quantificazione in tutti i gruppi di trattamento.

## RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica topica in emulsione comprendente:  
3,5-diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile,  
uno stadio oleoso in una quantità da circa il 5% a circa il 35% in peso, in base al peso totale della composizione,  
uno stadio d'acqua,  
un tensioattivo in una quantità da circa l'1% a circa il 20% in peso, in base al peso totale della composizione e  
un antiossidante;  
in cui la composizione in emulsione è omogenea,  
e in cui lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di petroloato.
2. Composizione farmaceutica topica in emulsione della rivendicazione 1, in cui la composizione comprende opzionalmente uno o più eccipienti dermatologicamente accettabili aggiuntivi selezionati tra un agente di regolazione del pH, un agente chelante, un conservante, un cosolvente, un potenziatore di penetrazione, un umettante, un agente addensante o agente gelificante o agente di costruzione della viscosità, una fragranza un colorante e loro miscele.
3. Composizione farmaceutica topica in emulsione della rivendicazione 2, in cui l'agente di regolazione del pH è selezionato dal gruppo costituito da acido lattico, acido acetico, acido maleico, acido succinico, acido citrico, acido benzoico, acido borico, acido sorbico, acido tartarico, acido edetico, acido fosforico, acido nitrico, acido solforico e acido cloridrico e loro miscele.
4. Composizione farmaceutica topica in emulsione della rivendicazione 2 o 3, in cui l'agente chelante è selezionato dal gruppo costituito da acido citrico, acido glucuronico, esametfosfato di sodio, esametfosfato di zinco, acido etilendiamminotetraacetico, fosfonati, loro sali e loro miscele.
5. Composizione farmaceutica topica in emulsione delle rivendicazioni da 2 a 4 in cui il conservante è selezionato dal gruppo costituito da alcol benzilico, imidazolidinil urea, diazolidinil urea, alcol diclorobenzilico, cloroxilenolo, metilparabene, etilparabene, propilparabene, butilparabene, fenossietanolo, acido sorbico, acido benzoico, loro sali e loro miscele.
6. Composizione farmaceutica topica in emulsione delle rivendicazioni da 2 a 5, in cui il cosolvente è una miscela di propilenglicole e dietilenglicole monoetiletere.
7. Composizione farmaceutica topica in emulsione di qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il 3,5-diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene

o un suo sale farmaceuticamente accettabile è in una quantità da circa lo 0,05% a circa il 2% in peso, in base al peso totale della composizione.

8. Composizione farmaceutica topica in emulsione della rivendicazione 1, in cui lo stadio oleoso comprende trigliceridi a catena media.
9. Composizione farmaceutica topica in emulsione di qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il tensioattivo comprende uno o più tensioattivi non ionici.
10. Composizione farmaceutica topica in emulsione della rivendicazione 9, in cui l'uno o più tensioattivi non ionici è selezionato tra eteri di alcol grasso etossilati, oli di ricino di PEG, esteri di PEG, esteri di propilenglicole, esteri e derivati glicerilici, eteri polimerici, derivati del sorbitano, alcoli grassi, cere emulsionanti e loro miscele.
11. Composizione farmaceutica topica in emulsione di qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'antiossidante è in una quantità da circa lo 0,001% a circa il 5% in peso, da circa lo 0,01% all'1% in peso, circa lo 0,05% in peso o circa lo 0,1% in peso, in base al peso totale della composizione.
12. Composizione farmaceutica topica in emulsione di qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'antiossidante è selezionato dal gruppo costituito da gallato di propile, idrossitoluene butilato, tocoferolo e loro miscele.
13. Composizione farmaceutica topica in emulsione di qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la dimensione media delle goccioline dello stadio oleoso è da circa 0,05 micron a circa 35 micron, da circa 0,05 micron a circa 5 micron, da circa 0,05 a circa 1 micron o da circa 0,1 micron a circa 0,75 micron.
14. Composizione farmaceutica topica in emulsione della rivendicazione 1, in cui la composizione comprende:  
3,5-diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una quantità di circa lo 0,5% in peso, in base al peso totale della composizione;  
uno stadio oleoso comprendente trigliceridi a catena media in una quantità di circa il 10% in peso, in base al peso totale della composizione;  
uno stadio d'acqua purificata in una quantità di circa il 65,18% in peso, in base al peso totale della composizione;  
un tensioattivo, in cui il tensioattivo è una miscela di circa il 7,20% dell'atmeno una cera emulsionante non ionica NF in peso, circa l'1,80% di steareth-2 in peso, circa l'1,10% di steareth-20 in peso e l'1,5% di polisorbato 80 in peso, in base al peso totale della composizione;  
un antiossidante in una quantità di circa lo 0,10%, in base al peso totale della composizione, in cui l'antiossidante è idrossitoluene butilato;  
un agente di regolazione del pH in una quantità di circa lo 0,27% in peso, in base al peso totale della composizione, in cui l'agente di

regolazione del pH è un tampone citrato/acido citrico;

un agente chelante in una quantità di circa lo 0,10% in peso, in base al peso totale della composizione, in cui l'agente chelante è acido etilendiamminotetraacetico disodico;

un conservante in una quantità di circa lo 0,25% in peso, in base al peso totale della composizione, in cui il conservante è acido benzoico e

un cosolvente, in cui il cosolvente è una miscela di circa il 10% di propilenglicole in peso e circa il 2% di dietilenglicole monoetilere in peso, in base del peso totale della composizione;

in cui il 3,5-diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso;

in cui lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di olio minerale.

15. Composizione farmaceutica topica in emulsione della rivendicazione 1, in cui la composizione comprende:

3,5-diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una quantità di circa l'1,0% in peso, in base al peso totale della composizione;

uno stadio oleoso comprendente trigliceridi a catena media in una quantità di circa il 10% in peso, in base al peso totale della composizione;

uno stadio d'acqua purificata in una quantità di circa il 64,68% in peso, in base al peso totale della composizione;

un tensioattivo, in cui il tensioattivo è una miscela di circa il 7,20% dell' almeno una cera emulsionante non ionica NF in peso, circa l'1,80% di steareth-2 in peso, circa l'1,10% di steareth-20 in peso e l'1,5% di polisorbato 80 in peso, in base al peso totale della composizione;

un antiossidante in una quantità di circa lo 0,10%, in base al peso totale della composizione, in cui l'antiossidante è idrossitoluene butilato;

un agente di regolazione del pH in una quantità di circa lo 0,27% in peso, in base al peso totale della composizione, in cui l'agente di regolazione del pH è un tampone citrato/acido citrico;

un agente chelante in una quantità di circa lo 0,10% in peso, in base al peso totale della composizione, in cui l'agente chelante è acido etilendiamminotetraacetico disodico;

un conservante in una quantità di circa lo 0,25% in peso, in base al peso totale della composizione, in cui il conservante è acido benzoico e

un cosolvente, in cui il cosolvente è una miscela di circa il 10% di propilenglicole in peso e circa il 2% di dietilenglicole monoetilere in peso, in base del peso totale della composizione;


in cui il 3,5-diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene o un suo sale farmaceuticamente accettabile è solubilizzato nello stadio oleoso;

in cui lo stadio oleoso è sostanzialmente privo di olio minerale.

16. Composizione secondo qualsiasi delle rivendicazioni precedenti per l'utilizzo nel trattamento di una condizione o disturbo dermatologico.
17. Composizione per l'utilizzo come rivendicato nella rivendicazione 16, in cui la condizione o il disturbo dermatologico è selezionato dal gruppo costituito da psoriasi, artrite psoriasica, dermatite esfoliativa, pitiriasi rosea, lichen planus, lichen nitidus, porocheratosi, pemfigo, pemfigo bolloso, epidermolisi bollosa acquisita, eruzioni con pustole dei palmi delle mani o della pianta del piede, disturbi dei capelli, unghie, rosacea, dermatite periorale o sindromi follicolari, carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule basali, cheratoacantoma, tumori epiteliali benigni, carcinoma a cellule di merkel, disturbi della pigmentazione, albinismo, ipomelanosi, ipermelanosi, nevi melanocitici, melanoma, eritema elevatum diutinum, eosinofili, granuloma faciale, pioderma gangrenoso, papulosa atrofica maligna, lesioni fibrose del derma e dei tessuti molli, sarcoma di Kaposi, panniculite, lipodistrofia, angioedema, trapianto contro l'ospite, dermatite allergica da contatto, dermatite da autosensibilizzazione, dermatite atopica, dermatite seborroica, danno termico, dermatite da radiazione, duroni, calli, radiazioni UV acute e croniche, fotosensibilizzazione, lebbra, borreliosi di Lyme, onicomicosi, tinea pedis, rosolia, morbillo, herpes simplex, EBV (virus di Epstein-Barr), HPV (papillomavirus umano) e verruche.
18. Composizione come rivendicata in qualsiasi delle rivendicazioni 1-16 per l'utilizzo nella terapia.

\* \* \* \* \*

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

  
USBM - CPI-090

## LEGENDA DELLE TAVOLE DI DISEGNO

TAVOLA 1/9

FIGURA 1

"Active" = "Attivo"

"Initial evidence of "waxy" region formation" = "Prove iniziali di formazione di regioni "cerose""

""Waxy" regions" = "Regioni "cerose""

"Objective" = "Scopo"

TAVOLE da 3/9 a 9/9

FIGURE da 3 a 9

"Formulation" = "Formulazione"

TAVOLE 3/9, 6/9

FIGURE 3, 6

"3,5-Dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilbene" = "3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene"

TAVOLA 3/9

FIGURA 3

"Epidermis" = "Epidermide"

"Dermis" = "Derma"

"w/w" = "p/p"

"3,5-Dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilbene concentrations" = "Concentrazioni di 3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene"

TAVOLA 4/9

FIGURA 4

"Cumulative amount" = "Quantità cumulativa"

"Time (hs)" = "Tempo (ore)"

TAVOLA 5/9

FIGURA 5

"Dermal Concentrations" = "Concentrazioni cutanee"

"% Applied Dose" = "% dose applicata"

"Time (Hrs)" = "Tempo (ore)"

TAVOLA 6/9

FIGURA 6

"Hours" = "Ore"

TAVOLA 7/9

FIGURA 7

"% change of" = "% variazione di"

"Stimulation" = "Stimolazione"

"vehicle" = "veicolo"

TAVOLA 8/9

FIGURA 8

"Epidermis/Dermis" = "Epidermide/Derma"

"Deeper Dermis" = "Derma più profondo"

"3,5-Dihydroxy-4-isopropyl-trans-stilbene" = "3,5-Diidrossi-4-isopropil-trans-stilbene"

TAVOLA 9/9

FIGURA 9

"Day" = "Giorno"

\* \* \* \* \*

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

  
Marco Giovanni Mari  
USBM - CPI-090

FIG. 1

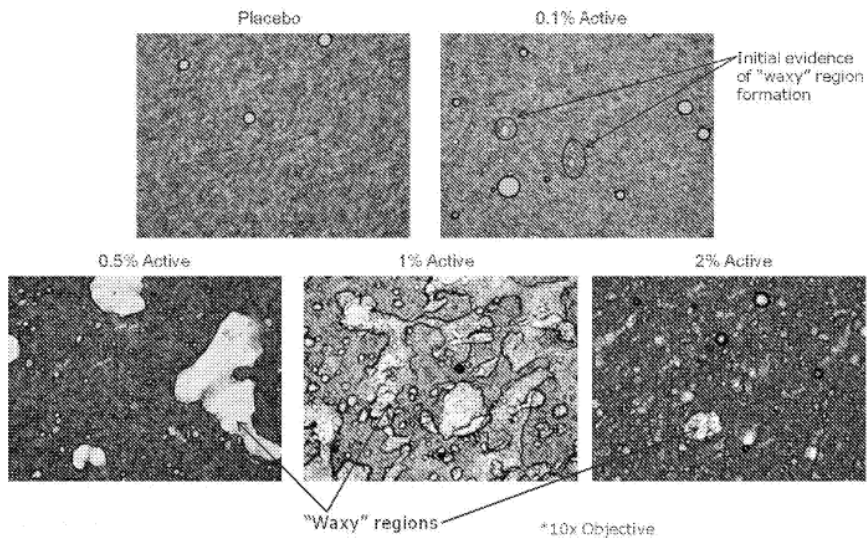


FIG. 2

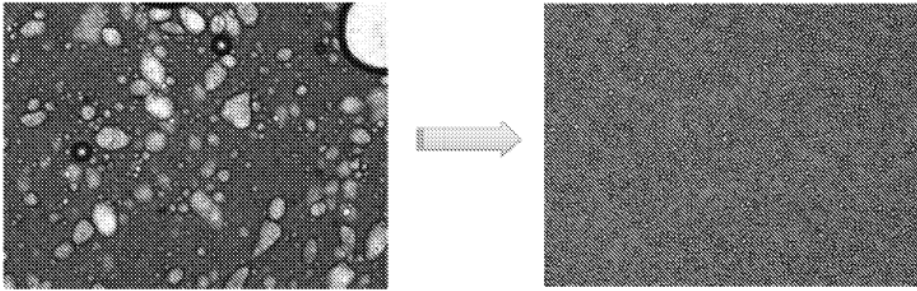


FIG. 3

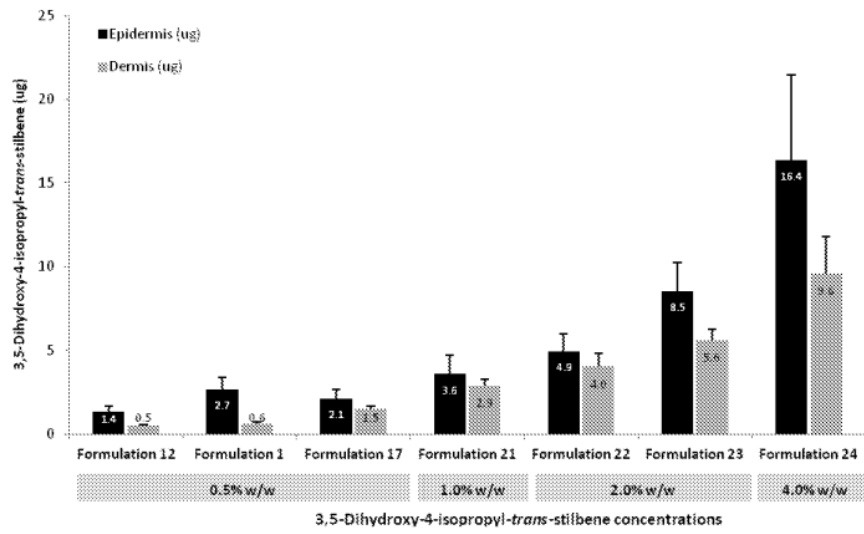


FIG. 4

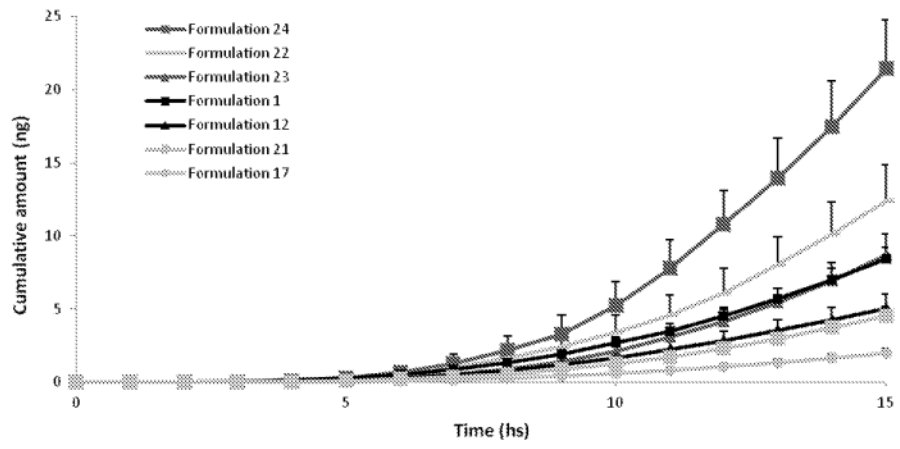


FIG. 5

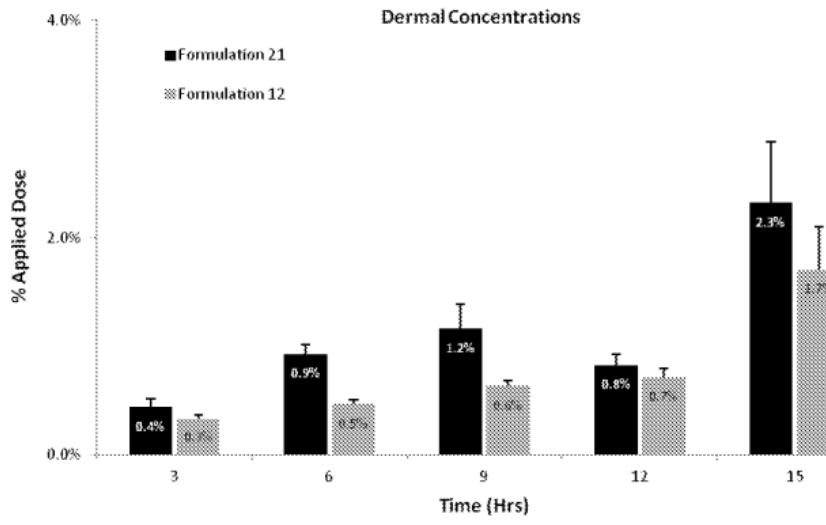
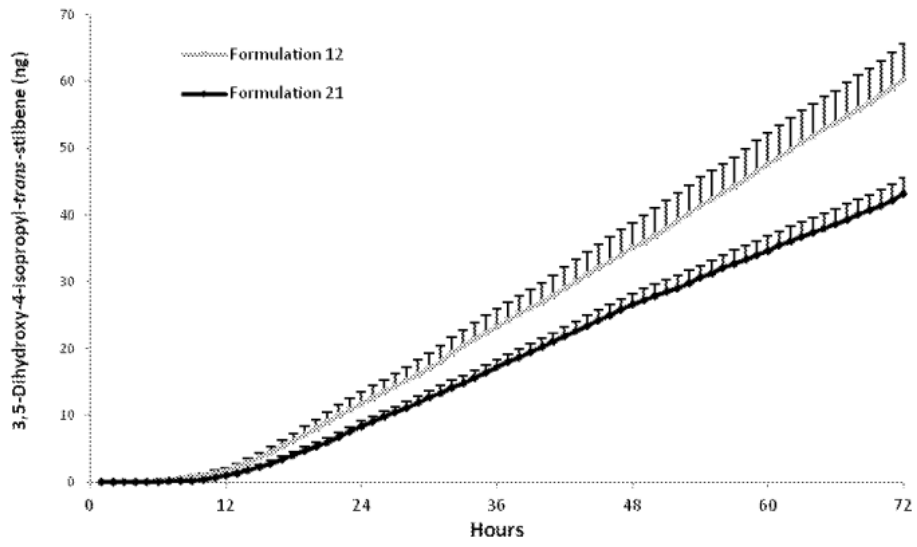


FIG. 6



7/9  
FIG. 7

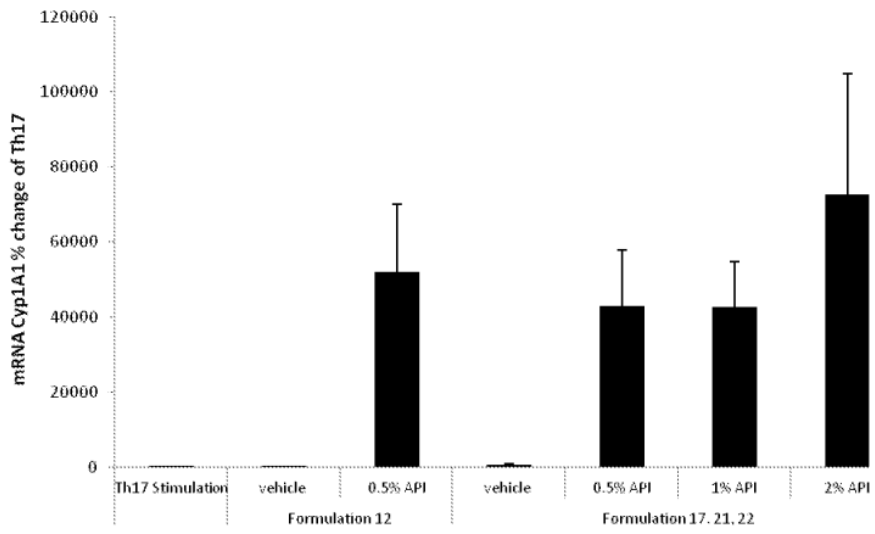


FIG. 8

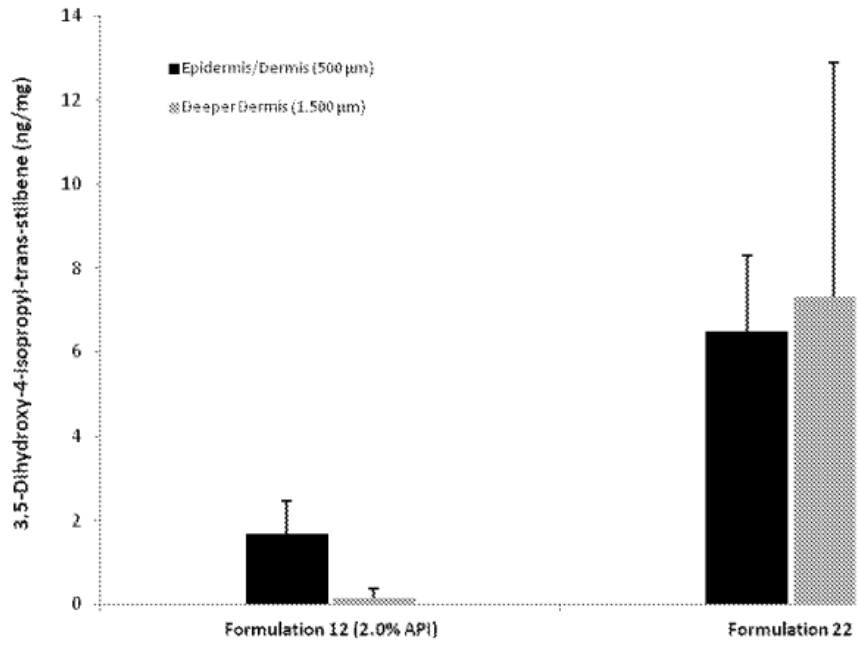


FIG. 9

