



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020020500-1 A2



(22) Data do Depósito: 04/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 19/01/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA FERIDA CRÔNICA QUE INCLUI, ENTRE OUTROS, UMA ÚLCERA NA PERNA, ÚLCERA DE PÉ DIABÉTICO OU ÚLCERA DECORRENTE DE PRESSÃO EM UM INDIVÍDUO

(51) Int. Cl.: A61L 15/44; A61K 9/00; A61K 47/06; A61K 47/10; A61K 47/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/04/2018 GB 1805783.6.

(71) Depositante(es): PELLIS CARE LIMITED.

(72) Inventor(es): DUNCAN ROSS PURVIS; JANETTE ANN THOMAS; BRIAN BENNETT; CELIA KEELING.

(86) Pedido PCT: PCT GB2019050960 de 04/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/193333 de 10/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 06/10/2020

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA FERIDA CRÔNICA QUE INCLUI, ENTRE OUTROS, UMA ÚLCERA NA PERNA, ÚLCERA DE PÉ DIABÉTICO OU ÚLCERA DECORRENTE DE PRESSÃO EM UM INDIVÍDUO. A invenção se refere a novas composições farmacêuticas que compreendem 2, 4, 4'-triclóro-2'-hidroxidifenileter (triclosano) e um espessante para uso no tratamento de feridas crônicas, em particular, no tratamento de feridas diabéticas crônicas, como úlceras em pés.



COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA FERIDA CRÔNICA QUE INCLUI, ENTRE OUTROS, UMA ÚLCERA NA PERNA, ÚLCERA DE PÉ DIABÉTICO OU ÚLCERA DECORRENTE DE PRESSÃO EM UM INDIVÍDUO

[001] Esta invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo 2, 4, 4'-tricloro-2'-hidroxidifenileter (triclosano) e um espessante para uso no tratamento de feridas crônicas e, em particular, no tratamento de úlceras de pés diabéticos.

[002] O tratamento de feridas crônicas grau (EPUAP) 3 e 4, defeito de pele de espessura total que falha em cicatrizar no período de 3 meses, é um importante desafio terapêutico, que está sendo exacerbado pelo aumento de condições como diabetes, obesidade e distúrbios vasculares que impedem a cicatrização da ferida. Até 70% das feridas crônicas podem ser encorajadas a cicatrizar no período de 3 meses, mas é muito difícil julgar no início quais serão as feridas 'tratáveis'; para aquelas feridas teimosamente não cicatrizantes, atualmente há poucas opções de tratamento, caso haja, apoiadas em pesquisa.

[003] Apesar de serem clínica e molecularmente diferentes, todas as feridas crônicas geralmente são designadas a uma das três principais categorias clínicas: úlceras nas pernas, úlceras de pés diabéticos ou úlceras decorrentes de pressão. Ainda há muito a se aprender sobre os mecanismos envolvidos na cicatrização ou falta de cicatrização da patologia da ferida crônica. Isso poderia ser devido aos modelos animais falharem em espelhar as características clínicas das feridas crônicas e, desta forma, seu uso como

modelos impede ainda a descoberta e teste de regimes adequados de tratamento.

[004] A maioria das feridas crônicas é considerada pouco vascularizada. A inflamação persistente é uma característica da maioria das feridas crônicas e também estão infectadas. Isso leva a um grande influxo e retenção de células imunológicas inatas nas feridas crônicas que provavelmente inibem muitos processos de reparação. Um obstáculo consistente na cicatrização de muitas feridas crônicas é o acúmulo de detritos necróticos na margem da ferida. Essa é a razão pela qual é frequente a prática clínica de desbridar a ferida para estabelecer uma ferida 'nova e fresca', que pode levar a nova epitelização eficiente.

[005] A patogênese das úlceras se deve ao comprometimento neuropático do equilíbrio musculoesquelético, bem como comprometimento imunológico decorrente da disfunção de leucócitos e doença vascular periférica, complicando estas feridas com infecção. O padrão de cuidado inclui descarga, desbridamento atento, manutenção do ambiente úmido de uma ferida e, quando da presença de celulite, antibióticos sistêmicos. A úlcera de pé diabético é uma infecção, ulceração ou destruição dos tecidos profundos associados às anormalidades neurológicas e diversos graus de doenças vasculares periféricas nos membros inferiores (definição da Organização Mundial da Saúde, 1995).

[006] As úlceras de pés diabéticos são comuns e estimam-se afetar 15% de todos os indivíduos diabéticos durante sua vida. As úlceras de pés diabéticos são a consequência de diversos fatores, que incluem neuropatia periférica, redução do fornecimento sanguíneo (isquemia decorrente de doença

arterial periférica e doença microvascular), pressões plantares elevadas e representam um risco significativo para morbidade, perda de membros e mortalidade. A neuropatia periférica tem demonstrado ser a causa única contribuinte mais comum da ulceração podal. A ulceração pode ser atribuída a uma tríade de neuropatia periférica, deformidade biomecânica e trauma menor sobreposto. No geral, a falta de sensibilidade decorrente da neuropatia é responsável pelo trauma repetitivo não reconhecido e carga, que leva à ruptura da pele e dos tecidos moles, criando um ponto de entrada para infecção. O ambiente inflamatório contribui para a microangiopatia diabética e agravamento da isquemia local. Os demais fatores na ulceração são trauma, deformidade, formação de calo e edema. Os tratamentos atuais para as úlceras de pés diabéticos compreendem: desbridamento (cirúrgico, enzimático e/ou por trocas de curativos) e antibióticos. O desbridamento remove o tecido desvitalizado, que pode ser a fonte de endotoxinas que inibem a migração de fibroblastos e queratinócitos para a ferida. Em adição aos antibióticos sistêmicas e intervenção cirúrgica, o cuidado da ferida é um importante componente do tratamento da úlcera de pé diabético.

Antibióticos Tópicos no Tratamento de Úlceras

[007] A falta de dados disponíveis dificulta avaliar a eficácia de antimicrobianos tópicos para úlceras de pés diabéticos. Poucos agentes sistêmicos melhoram os resultados para as úlceras de pés diabéticos, mas diversas substâncias tópicas aceleram a cicatrização, inclusive compostos contendo prata para úlceras venosas e oxiquinolina em pomada para úlceras decorrente de pressão estágio 1 a 2. Uma revisão sistemática Cochrane (O'Meara *et al.*, *Antibiotics*

and antiseptics for venous leg ulcers. Base de dados Cochrane das Revisões Sistemáticas de 2014, Edição 1. Art. Nº: CD003557) de antibióticos e antissépticos para úlceras venosas nas pernas concluiu que algumas evidências apoiam o uso de cadexômero de iodo. Os autores também concluíram que a evidência atual não apoia o uso rotineiro de produtos à base de mel e prata e que são necessárias mais evidências antes se chegar a conclusões sobre a eficácia de iodopovidona, preparações à base de peróxido, lactato de etacridina, cloranfenicol, frameticina, mupirocina, etacridina ou clorexidina na cicatrização da ulceração venosa nas pernas. Uma revisão sistemática (Game et al., *Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review*. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2016;**32**(1 Suppl):154-68) sobre a eficácia de diversas intervenções para potencializar a cicatrização de úlceras crônicas de pés diabéticos encontrou um único estudo que não demonstrou benefício de cadexômero de iodo nas feridas cavitárias e um estudo sugerindo que a fita de óxido de zinco melhorou as feridas necróticas mais que um hidrocoloide. Outra revisão Cochrane (Bergin et al., *Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers*. Base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas de 2006, Edição 1. Art. Nº: CD005082.) de curativos de ferida à base de prata e agentes tópicos para o tratamento de úlceras de pés diabéticos não encontrou estudos clínicos de randomização controlada (RCTs) que relatasse resultados sobre as taxas de cicatrização ou resolução de infecção. Da mesma forma, uma revisão Cochrane (Vermeulen et al., *Topical silver for treating infected wounds*. Base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas de 2007, Edição

1. Art. Nº: CD005486) de curativos contendo prata ou agentes tópicos para o tratamento de feridas crônicas infectadas ou contaminadas concluiu que havia evidência insuficiente, com base em três estudos randomizados, para se recomendar estes tratamentos. Uma revisão sistemática Cochrane (Jull *et al.*, *Honey as a topical treatment for wounds*. Base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas de 2015, Edição 3. Art. Nº: CD005083) sobre mel tópico para o tratamento de feridas concluiu, com base nos dados de 19 estudos clínicos, que o mel pode reduzir o tempo de cicatrização para queimaduras leves a moderadas de espessura superficial e parcial, mas não acelerou de forma significativa a cicatrização de úlcera na perna. Os autores consideraram que havia evidência insuficiente para guiar a prática clínica. Por fim, uma revisão sistemática recente sobre a eficácia de intervenções no tratamento de infecções de pés diabéticos encontrou seis estudos que investigaram o uso de agentes tópicos, mas os métodos e resultados não permitiram aos autores tirarem quaisquer conclusões definitivas. Entre os dois estudos sobre antibióticos tópicos, um descobriu que um peptídeo antimicrobiano, pexiganana em creme, teve eficácia similar a um antibiótico sistêmico (ofloxacina) no tratamento de úlceras de pés diabéticos levemente infectadas, enquanto outro estudo de terapia adjuvante com uma esponja de colágeno com gentamicina (em conexão à terapia antibiótica sistêmica) foi difícil de interpretar devido a problemas metodológicos (Peters *et al.*, *Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review*. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2016; 32(1 Suppl):145-53).

[008] Os antimicrobianos tópicos mais frequentemente usados na prática de cuidado de ferida são clorexidina, iodo, produtos contendo prata, mupirocina e ácido fusídico. No passado, foram utilizados ácido acético, mel, peróxido de hidrogênio, hipoclorito de sódio, permanganato de potássio e proflavina.

[009] Muitas vezes, parece faltar a estrutura básica para a prevenção e tratamento eficazes da doença de pé diabético (*National Diabetes Foot Care Audit Report 2014-2016*), sem método de tratamento unilateral e eficaz. Os tratamentos tradicionais atualmente oferecem resultados intermitentes com muitos pacientes apresentando ulcerações repetidas e, eventualmente, amputação.

[010] Uma desvantagem com o uso de antibióticos de aplicação tópica é que poucos agentes comprovaram-se eficazes nos estudos clínicos. Além disso, quase todos os antibióticos de aplicação tópica apresentam penetração mínima na pele intacta ou tecido mole, o que limita o uso a feridas abertas sem celulite ou disseminação de infecção ao tecido mole profundo. Outras desvantagens ao uso de antibióticos tópicos incluem que a absorção sistêmica de alguns agentes pode ocorrer se usados em feridas grandes; os agentes podem induzir hipersensibilidade local ou reações de dermatite de contato; alguns agentes podem interferir nos processos de cicatrização normal da ferida; o tratamento pode produzir alteração da flora cutânea normal, que leva a outros problemas; as aplicações tópicas são difíceis de dosar precisamente; podem ser necessárias aplicações frequentes; os agentes podem ser difíceis de aplicar ou esteticamente inaceitáveis a alguns pacientes, e o agente armazenado pode se contaminar.

[011] Os antimicrobianos tópicos têm sido tradicionalmente formulados em uma de duas formas. Primeiramente, pomadas, que são mais oclusivas, muitas vezes contêm petrolato e são melhor usadas para lesões secas. Em segundo lugar, cremes, que são menos oclusivas, podem ser lavadas com água, são menos difíceis e são melhores para lesões úmidas. Um problema importante com as terapias tópicas é que nenhuma agência de vigilância oficial padronizou e aprovou testes específicos para estabelecer a eficácia e segurança destes agentes. Os antissépticos tópicos geralmente são evitadas em feridas abertas por interferirem na cicatrização da ferida devido à citotoxicidade às células em cicatrização.

[012] Há uma grande necessidade não atendida de um tratamento tópico eficaz para feridas crônicas, em particular úlceras de pés diabéticos e demais feridas crônicas ulceradas não cicatrizantes que resultem de doença ou lesão.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[013] Foi determinado que as composições, em conformidade com as reivindicações da presente invenção, proveem uma solução clínica extremamente eficaz e nova. As composições farmacêuticas compreendendo 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenileter (triclosano) e um espessante a 0,5% a 8% em peso da composição possibilita uma viscosidade entre 70.000 e 150.000 centipoise, ou cPs (entre 20 e 40°C).

[014] A solução específica da invenção, ou seja, a nova combinação de componentes ativos e não ativos e sua variação permite, entre outros, uma concentração elevada e prolongada do agente antimicrobiano a ser acondicionado e retido no local de infecção, possibilitando melhora da eficácia

do princípio ativo sem algumas desvantagens comuns da técnica anterior.

[015] Além disso, a invenção facilita o tratamento em uma condição ambulatorial e melhor aderência pelo paciente a um regime também melhora a eficácia do tratamento em geral.

[016] Em uma realização, a composição é formulada para a administração tópica. Em particular, na composição pode estar na forma de uma emulsão, mas pode estar em qualquer forma tópica, como um creme ou paste que seja adequado para aplicação, ou seja, acomodamento em ferida.

[017] Estas composições são mostrada pelo depositante por serem particularmente eficazes no tratamento de feridas crônicas. Em uso, a presença contínua de triclosano na composição da presente invenção evita ou reduz o crescimento microbiano de amplo espectro e processos inflamatórios que ocorrem nas feridas subjacentes. Quando o ativo é formulado na forma descrita acima da presente invenção, possui características que promovem as condições ideais para a cicatrização da ferida crônica ao ser adequado para acondicionamento. Em um realização preferida, a ferida crônica é uma ferida em humano.

[018] O tratamento de uma ferida crônica pode incluir, entre outros, atraso, redução e/ou melhora de um sintoma da ferida crônica, como edema, secreção, descoloração, dor, calos, pele espessada ao redor da ferida e, em estágio avançados, febre e calafrios.

[019] A ferida crônica pode ser qualquer ferida não cicatrizante que incluir, entre outros, uma úlcera na perna, uma úlcera de pé diabético, uma úlcera decorrente de

pressão, uma queimadura ou outra ferida ulcerativa decorrente de lesão ou doença.

[020] A ferida ou úlcera crônica é causada, pelo menos em parte, por um ou mais dos seguintes: neuropatia periférica, isquemia decorrente de doença arterial periférica, doença microvascular, anormalidades biomecânicas e trauma menor sobreposto.

[021] Em particular, o uso da presente invenção para o tratamento de úlceras de pés diabéticos tem-se demonstrado particularmente eficaz pelo depositante. Em muitos casos, a úlcera de pé diabético não respondeu a qualquer tratamento prévio com antibióticos sistêmicos ou tópicos em cremes e curativos. A úlcera de pé diabético normalmente pode compreender um ou mais calos.

[022] Além disso, o uso da composição para o tratamento de úlceras de pés diabéticos é especialmente vantajoso devido à exigência típica de tratamentos existentes para limitar ou restringir a concentração de princípio ativo colocado no local da infecção, bem como redução dos potenciais riscos de toxicidade e absorção sistêmica.

[023] O tratamento de úlcera de pé diabético inclui o atraso, redução e/ou melhora de qualquer sintoma de úlcera de pé diabético, inclusive edema, secreção, descoloração, dor, calos, espessamento cutâneo ao redor da úlcera e, em estágios avançados, febre e calafrios.

[024] A composição é para uso em associação com qualquer úlcera que possa resultar do diabetes. O uso da composição pode ser administrada a qualquer momento em associação à terapia para o diabetes. Por exemplo, a composição

pode ser administrada antes e/ou durante e/ou após a terapia alternativa para o diabetes.

[025] A viscosidade é uma medida da resistência de um fluido para deformação sob tensão de cisalhamento. É comumente percebida como "espessura". A Viscosidade Dinâmica pode ser medida usando-se um viscosímetro e fornece uma unidade de medição em centipoises (cPs) ou segundos de milipascal (mPa·s). Um método serve para medir a tensão usando um Viscosímetro Brookfield e um eixo T de barra C a 10 RPM em temperatura ambiente. Em algumas realizações, a composição pode ter uma variação de viscosidade de 70.000 - 100.000 cps, ou 80.000 - 120.000 cps ou 100.000 - 130.000 cps ou 120.000 - 150.000 cps.

[026] Em outra realização, o espessante pode ser Carbopol, ácido poliacrílico, goma guar, carbômero, palmitato de cetila ou outro agente gelificante.

[027] A composição pode compreender ainda um agente neutralizante. O agente neutralizante pode ser selecionado a partir de um ou mais de trietanolamina, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

[028] A formulação pode compreender ainda água.

[029] A composição pode compreender ainda um emulsificante. O emulsificante pode ser selecionado a partir de um ou mais derivados de estearato, por exemplo, monoestearato de glicerila.

[030] Em outra realização, o 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenileter (triclosano) pode estar presente a um concentração entre 0,1 e 2,0% ou 0,1 e 4,0% em peso da formulação.

[031] Em outra realização, a composição pode compreender um repelente de água à base de silicone e/ou agente condicionante cutâneo.

[032] Em uma realização adicional, a composição pode compreender adjuvantes promotores de absorção.

[033] Ainda em uma realização adicional, a composição pode compreender um ou mais dos seguintes ingredientes: um surfactante, um agente de volume, um agente de ajuste de tonicidade, um estabilizante, um conservante e um tampão.

[034] Nas realizações, a composição compreende ainda elementos adicionais como: óleos vegetais (amêndoas, coco, oliva), óleo de rícino hidrogenado, óleo de folha de *Melaleuca alternifolia* (árvore de chá), óleo de fruta de *Olea europaea* (Oliva), óleo vegetal hidrogenado, cera de *Euphorbia cerifera* (Candelilla), dibehenato de glicerila, tribehenina, behenato de glicerila, cloridrato de l-lisina, esqualano, acetato de tocoferil, fitoesfingosina, ceramidas, óleo de rícino, ácido esteárico, estearato de glicerol, palmitato de cetila, silicone fluido: dimeticona, Nipastat, óleo de jojoba, parafina líquida, carbômero, trietanolamina, *Aloe vera*, monopropileno glicol, óleo de árvore de chá, ácido ferulílico, triclocarbano, clorexidina (gluconato ou undecilenato), diclofenaco (sal sódico), ácido hialurônico, óleo de *Centella asiatica*, extrato de calêndula, manteiga de caritê, óleo de manuka.

[035] A composição pode compreender pelo menos uma componente de fase hidrofílica e pelo menos um componente de fase hidrofóbica; em que tanto o componente de fase

hidrofóbica quanto o componente fase hidrofílica forma a maior parte da porção da composição em peso.

[036] Em um exemplo não limitante, a composição pode compreender os seguintes ingredientes nas faixas desejáveis indicadas:

Ingrediente	Faixa (% em peso)
Óleo de rícino	0,5-3,0
Ácido esteárico	0,5-8,0
Monoestearato de glicerol (GMS SE)	0,1-3,0
Palmitato de cetila	0,1-,0
Silicone fluido 200/100 CS dimeticona	0,1-10
Conservante adicional	0,0-0,5
Óleo de jojoba	0,1-0,5
Parafina líquida	0,1-0,5
2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenileter (Triclosano)	0,3-10
Água	35-95
Carbopol 5%	0,5-8,0
<i>Aloe vera</i>	0,1-2,0
Monopropileno glicol (MPG)	2,0-15
Trietanolamina	0,1-2,0

[037] De acordo com algumas realizações, a composição é formulada para administração tópica.

[038] O termo "tópico" se refere à administração da composição no, ou imediatamente sob, ponto de aplicação. Como aqui usado, a "aplicação tópica" se refere à aplicação

sobre uma ou mais superfícies, que incluem tecido queratinoso, ou seja,, "aplicação via tópica". A aplicação tópica ou "aplicação via tópica" pode envolver a aplicação direta à área do substrato desejado. A preparação e/ou composição tópica pode ser aplicada por derramamento, gotejamento ou fricção em, ou por meio de quaisquer outros meios apropriados.

[039] Além disso, a composição pode estar na forma de uma emulsão, creme, pomada, loção ou bálsamo.

[040] Em algumas realizações, a composição pode ser combinada com agentes adicionais, como uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente anti-inflamatório e/ou uma quantidade eficaz de um analgésico para melhorar mais o conforto do paciente.

[041] A composição pode ser combinada com outro agente farmacêutico. Em uma realização adicional, a composição é usada em combinação com medicação oral, parenteral ou tópica.

[042] Em algumas realizações, a composição para uso no tratamento de acordo com as aplicações descritas acima pode ser combinada com o uso de um ou mais tratamentos adicionais. Estes podem incluir tratamento por desbridamento, um tratamento antibiótico sistêmico e/ou um tratamento pós-curativo. O desbridamento pode ocorrer imediatamente antes da aplicação ou acondicionamento da composição na ferida. Os antibióticos podem ser administrados concomitantemente ao tratamento da invenção. O curativo da ferida pode ser vantagem após o tratamento, toda vez que a ferida é tratada novamente.

[043] Em realizações preferidas, o tratamento compreende acondicionamento da ferida à composição, colocando curativo ou cobrindo a ferida e repetindo este tratamento pelo menos uma vez, preferencialmente de forma regular, como diária

ou semanalmente. Em algumas realizações, especialmente onde a composição possui uma grande quantidade de água, o tratamento compreende acondicionamento da ferida com a composição, colocação de curativo ou cobertura da ferida e repetição deste tratamento pelo menos duas ou três vezes no período de 7 dias. Isso serve para garantir que o curativo não fique encharcado e permaneça uma barreira prática estéril. No entanto, tal tratamento não necessita desbridamento da ferida, uma vez que a água em excesso atua para limpar toda a superfície da ferida.

[044] A composição pode ser administrada durante 3, 4, 5, 6, 7, 8 semanas ou mais. Atinge-se a resposta em pico em 8 semanas ou mais após o início do tratamento. O paciente pode estar em remissão dos sintomas durante as 4 a 12, 6 a 12, 6 a 18 semanas ou mais, incluindo 16 a 36 meses após o tratamento.

[045] A quantidade real administrada, e a taxa e tempo de ciclo de administração, dependerá da natureza e gravidade do que está sendo tratado. A prescrição de tratamento, por exemplo, decisões sobre dosagem, etc., está, em última análise, na responsabilidade e a critério dos clínicos gerais e demais médicos, e normalmente leva-se em conta o distúrbio a ser tratado, a condição do paciente, o local de fornecimento, o método de administração e demais fatores conhecidos pelos médicos. A composição pode ser administrada uma, duas, três ou quatro vezes ao dia ou periodicamente.

[046] A dose precisa da composição dependerá de diversos fatores, inclusive a gravidade da úlcera. A composição é administrada preferencialmente a um indivíduo em uma "quantidade terapêuticamente eficaz", isso sendo eficaz para

mostrar o benefício ao indivíduo.

[047] A invenção se refere ainda a um método de fabricação de uma composição farmacêutica, de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o método compreende as etapas de:

i) preparação de uma fase oleosa compreendendo o triclosano;

ii) preparação de uma fase aquosa compreendendo pelo menos o espessante; e

iii) mistura da fase oleosa e da fase aquosa juntas.

[048] Em algumas realizações, após as misturas das fases, pode-se adicionar ainda água para ajustar a viscosidade final da composição.

[049] A preparação da fase aquosa pode incluir a adição de um ou mais dos componentes selecionados a partir de monopropileno glicol, trietanolamina, água, Aloe vera e/ou uma combinação destes.

[050] A preparação da fase oleosa pode incluir um ou mais componentes selecionados a partir de: óleo de rícino, ácido esteárico, estearato de glicerol, palmitato de cetila, silicone fluido, óleo de jojoba, parafina líquida e/ou uma combinação destes.

[051] A invenção se estende ainda a um método de tratamento de uma ferida crônica que inclui, entre outros, uma úlcera na perna, úlcera de pé diabético ou úlcera decorrente de pressão em um indivíduo, compreendendo a administração de uma composição como previamente definida acima. A composição pode ser administrada como uma formulação tópica que preenche a ferida, opcionalmente a ferida pode ser coberta com um curativo. Em um método preferido, a composição é administrada

antes e/ou durante e/ou após o desbridamento e/ou tratamento antibiótico sistêmico.

[052] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", como aqui usado no contexto de tratamento de úlceras de pés diabéticos, significa uma quantidade capaz de reduzir o tamanho da úlcera do indivíduo antes de a composição da invenção ser administrada.

[053] O tratamento pode incluir efeitos curativos, de mitigação ou profiláticos. O termo 'tratamento' é aqui usado para se referir a qualquer regime que possa beneficiar o ser humano.

[054] Mais especificamente, tratamento inclui "terapêutico" e "profilático" e estes tipos de tratamento devem ser considerados em seu contexto mais amplo. O termo "terapêutico" não necessariamente implica que um indivíduo esteja tratado até a recuperação total. Do mesmo modo, "profilático" não significa necessariamente que o indivíduo eventualmente não contrairá uma condição da doença.

[055] Consequentemente, tratamento terapêutico e profilático inclui melhoria dos sintomas de uma condição particular ou prevenção, ou de outro modo redução do risco de desenvolvimento de uma condição particular. O termo "profilático" pode ser considerado como a redução da gravidade ou o início de uma condição particular. "Profilático" também inclui prevenção de recidiva de uma condição particular em um paciente anteriormente diagnosticado com a condição. "Terapêutico" também pode incluir a gravidade de uma condição existente.

[056] As características preferidas para a invenção são, como os demais aspectos, com as devidas modificações.

[057] A invenção será agora mais descrita por meio de referência às Figuras, Exemplos e Tratamentos de Pacientes a seguir.

[058] Estes são providos para a finalidade somente de ilustração e não devem ser interpretados como limitantes da invenção.

Figuras

[059] A Figura 1 (a) é uma imagem de uma úlcera de pé diabético no paciente 1. A primeira úlcera encontra-se na articulação interfalangeana dorsal no segundo dedo do pé, com tamanho de 5p, 1 cm²;

[060] A Figura 1(b) é uma imagem adicional do paciente 1 e a segunda úlcera de pé diabético encontra-se no ápice do 1º dedo do pé, antes do desbridamento;

[061] A Figura 2 (a) é uma imagem adicional, após desbridamento;

[062] A Figura 2 (b) é uma imagem adicional após 3 a 4 semanas;

[063] A Figura 3 (a) é uma imagem adicional após 4 a 6 semanas;

[064] A Figura 3 (b) é uma imagem adicional em 6 semanas;

[065] A Figura 4 (a) é uma imagem adicional em 8 a 9 semanas;

[066] A Figura 4 (b) é uma imagem adicional pouco antes de estar totalmente cicatrizada;

[067] A Figura 5 (a) (b) é uma imagem adicional do ápice cicatrizado do 1º dedo do pé;

[068] A Figura 6a é uma imagem de uma úlcera de pé diabético do paciente 2, a imagem mostra a úlcera antes (à esquerda) e depois (à direita) do desbridamento e limpeza;

[069] A Figura 6b é uma imagem adicional da úlcera de pé diabético do paciente 2, tirada em intervalos de 4/5 semanas a partir da data do primeiro tratamento; e

[070] A Figura 7 é uma imagem adicional do paciente 2, quando a úlcera está totalmente cicatrizada.

Exemplos

[071] As formulações mostradas abaixo foram preparadas da seguinte forma:

1. O óleo de rícino, ácido esteárico, estearato de glicerol, palmitato de cetila, silicone fluido, óleo de jojoba e parafina líquida foram dissolvidos juntos.

2. Misturados bem e aquecidos a 60°C.

3. Em um recipiente separado, o monopropileno glicol, trietanolamina, 50% de água e carbômero de pH 5,5 foram misturados juntos, usando-se um Misturador de alto cisalhamento Silverson a 20.000 rpm com cabeça de malha fina.

4. A mistura foi aquecida a 65°C

5. O componente ativo (triclosano) foi adicionado à mistura a partir da etapa (1) imediatamente antes do estágio (6) e misturado.

6. A mistura da fase oleosa da etapa (1) foi adicionada à fase aquosa da etapa (3) e misturados bem sob condições de alto cisalhamento, usando-se um Misturador de alto cisalhamento Silverson.

7. Quando totalmente misturado, adicionou-se a solução de *Aloe vera* e agitou-se.

8. A água fria restante foi adicionada e agitada. O pH final foi 5,5

9. A mistura foi deixada durante a noite em repouso para resfriar, em seguida novamente misturada ao lote total.

A mistura foi vertida/preenchida enquanto ainda quente a aproximadamente 40°C.

[072] Exemplos de faixa de % em peso de componente na composição:

Ingrediente	Faixa (% em peso)
Óleo de rícino	0,5-3,0
Ácido esteárico	0,5-8,0
Monoestearato de glicerol (GMS SE)	0,1-3,0
Palmitato de cetila	0,1-2,0
Silicone fluido 200/100 CS dimeticona	0,1-10
Conservante adicional	0,0-0,5
Óleo de Jojoba	0,1-0,5
Parafina líquida	0,1-0,5
Triclosano	0,3-10
Água	35-95
Carbopol a 5%	0,5-8,0
<i>Aloe vera</i>	0,1-2,0
Monopropileno glicol (MPG)	2,0-15
Trietanolamina	0,1-2,0

[073] Ao variar a proporção de espessante de 0,5% até 8% do peso da composição, conforme os exemplos abaixo, a

viscosidade do produto resultante esteve entre 70.000-150.000 cPs. A pasta foi tipicamente espessada usando Carbopol Trietanolamina, no entanto, poder-se-ia usar ácidos poliacrílicos, goma guar ou goma xantana como espessante ou outros espessantes cosméticos ou farmacêuticos padrão adequados para uso tópico.

[074] Diversos exemplos diferentes de composições foram então produzidos com a seguinte % em peso:

EXEMPLO 1

Materiais	% em peso	Fase
Óleo de rícino	2,00	A
Ácido esteárico	6,00	
GMS SE	2,00	
Palmitato de cetila	1,00	
Silicone fluido	1,00	
Conservante adicional	0,20	
Óleo de jojoba	0,10	
Parafina líquida	0,10	
MPG	10,00	B
Trietanolamina	1,55	
Água quente a 65°C	39,65	
Carbopol	5,00	C
Triclosano	0,50	
Aloe vera	0,50	D
Fragrância	0,15	
Água fria	30,25	E

[075] Os ingredientes da fase A foram dissolvidos a uma temperatura de 60°C. Os ingredientes da fase B foram

misturados usando-se um misturador de alto cisalhamento Silverson. A fase C foi adicionada à fase A e agitada até dissolução. A fase B foi então adicionada à fase A. A fase D foi então adicionada e misturada usando-se um misturador de alto cisalhamento Silverson. A fase E também foi adicionada durante a mistura.

EXEMPLO 2:

Materiais	% em peso	Fase
Óleo de rícino	2,0	A
Ácido esteárico	1,5	
GMS SE	0,5	
Palmitato de cetila	0,5	
Silicone fluido	1,0	
Conservante adicional	0,2	
Óleo de jojoba	0,1	
Parafina líquida	0,1	
Triclosano	1,0	B
Água quente a 60°C	80,4	C
Carbopol (5%)	2,0	
Aloe vera 10,1	0,5	
MPG	10,0	
Trietanolamina	0,2	D

[076] Os ingredientes da fase A foram dissolvidos juntos a uma temperatura de 70°C até a fase estar límpida. Os ingredientes da fase C foram misturados juntos usando-se um misturador de alto cisalhamento Silverson. A fase B foi adicionada à fase A e agitada até dissolução. A fase C foi então adicionada à fase A. A fase D foi então adicionada e

misturada usando-se um misturador de alto cisalhamento Silverson.

EXEMPLO 3

Materiais	% em peso	Fase
Óleo de rícino	2,0	A
Ácido esteárico	1,5	
GMS SE	0,5	
Palmitato de cetila	0,5	
Silicone fluido	1,0	
Conservante adicional	0,2	
Óleo de jojoba	0,1	
Parafina líquida	0,1	
Triclosano	2,0	B
MPG	10,0	C
Água quente a 60°C	79,4	
Carbopol	2,0	
Aloe vera	0,5	
Trietanolamina	0,2	D

[077] Os ingredientes da fase A foram dissolvidos juntos à temperatura de 65°C até estarem límpidos. Os ingredientes da fase C foram misturados juntos usando-se um misturador de alto cisalhamento Silverson. A fase B foi adicionada à fase A e agitadas até dissolução. A fase C foi então adicionada à fase A. A fase D foi então adicionada e misturada usando-se um misturador de alto cisalhamento Silverson.

EXEMPLO 4

Materiais	% em peso	Fase
Óleo de rícino	2,0	A
Ácido esteárico	1,5	
GMS SE	0,5	
Palmitato de cetila	0,5	
Silicone fluido	1,0	
Conservante adicional	0,2	
Óleo de jojoba	0,1	
Parafina líquida	0,1	
Triclosano	2,0	
MPG	10,0	C
Água quente a 60°C	78,6	
Carbopol 5%	2,0	
Aloe vera 10:1	0,5	
Trietanolamina	1,0	D

[078] Os ingredientes da fase A (oleosa) foram dissolvidos juntos a uma temperatura de 65 a 80°C até estarem límpidos. Os ingredientes da fase C (aquosa) foram misturados juntos usando-se um misturador de alto cisalhamento Silverson. A fase B foi adicionada à fase A (oleosa) e agitadas até dissolução. A fase C (aquosa) foi então adicionada à fase A (oleosa). A fase D foi então adicionada e misturada usando-se um misturador de alto cisalhamento Silverson.

EXEMPLO 5

Materiais	% em peso	Fase
-----------	-----------	------

Óleo de rícino	2	A
Ácido esteárico	1,5	
G.M.S SE	0,5	
Palmitato de cetila	0,5	
Silicone Fluido 200 100CS	1	
Óleo de jojoba	0,1	
Parafina líquida pesada	0,1	
Nipastat (conservante opcional)	0 - 0,2	
Triclosano	2	B
Água quente (60°C)	32	C
Carbopol 980 a 5% Sol	2	
Monopropileno Glicol	10	
Trietanolamina	1	
Aloe Vera 10:1	0,5	
Água fria	46,6	D

[079] O Exemplo 5 foi preparada conforme delineado no exemplo 4.

EXEMPLOS DE USOS CLÍNICOS

[080] Aplicou-se uma formulação de triclosano em creme, de acordo com uma realização da invenção (Exemplo 5), em diversos pacientes, com condições e sintomas apresentados de forma, conforme descrito abaixo:

Perfil do Paciente 1:

[081] Indivíduo do sexo feminino, de 40 anos de idade, diabético. Neuroisquêmico. Frequência cardíaca: pulso mono e bifásico, dependendo do clima. Indicação de fluxo sanguíneo arterial reduzido devido a um bloqueio ou baixa elasticidade. Ex-tabagista. Úlcera de pé diabético dorsal estágio 3 não cicatrizante.

[082] A paciente apresentava 2 úlceras:

1) uma na articulação interfalangeana dorsal no 2º dedo do pé, tamanho de uma moeda de 5 centavos, 1 cm²; e

2) uma no ápice do 1º dedo do pé, do tamanho de uma moeda de 5 centavos, 1 cm².

Sem evidência de osteomielite na paciente.

Tratamento Prévio:

[083] Prescreveu-se o antibiótico Flucloxacilina durante 6 meses de forma intermitente e contínua, este tratamento foi descontinuado duas semanas no tratamento com triclosano em creme. Após 6 ciclos de tratamento, a paciente não conseguiu eliminar a infecção na ferida.

[084] Também tratou-se a paciente com produtos à base de prata e iodo e, separadamente, com mel, mas não ocorreu cicatrização.

[085] O dedo do pé ficou parecido com uma salsicha. Com suas morbidades concomitantes e peso, não seria aconselhada amputação do dedo, já que ela poderia não sobreviver à cirurgia.

[086] Tratamento com Triclosano em creme:

[087] A paciente foi tratada duas vezes por semana. A úlcera foi preenchida com o creme até a margem, de modo que o creme estivesse nivelado com a superfície da pele. O creme não foi lavado entre os tratamentos, mas a úlcera

apresentou um desbridamento rígido à base da úlcera antes de cada tratamento. Aplicou-se Triclosano em creme durante 8 semanas. O creme foi acondicionado na ferida e aplicou-se um adesivo em espuma não adesivo. A paciente então utilizou solas inferiores em balancim para reduzir o peso e a pressão. O tratamento para esta úlcera do dedo do pé iniciou em 03/11/17 e cicatrizou em 20/01/18. Não administrou nenhuma outra medicação.

Resultados:

[088] Ambas as úlceras cicatrizaram-se completamente. As Figuras 1 a 5 demonstram ainda que o triclosano em creme da invenção é eficaz no tratamento de úlceras de pés diabéticos.

Perfil do Paciente 2:

[089] O paciente do sexo masculino apresentava 1 úlcera na sola do pé, de tamanho de aproximadamente um moeda de 50 centavos.

[090] Sem evidência de osteomielite no paciente.

Tratamento Prévio:

[091] Após o ciclo de tratamento do antibiótico Flucloxacilina, o paciente não conseguiu eliminar a infecção na ferida. O paciente também foi tratado com produtos à base de prata e iodo e, separadamente, com mel, mas não ocorrer cicatrização. Tratamento quimioterápico. Desbridamento realizado na úlcera e limpeza.

Tratamento com Triclosano em creme:

[092] Apesar de o paciente estar recebendo quimioterapia, aplicou-se triclosano em creme durante 8 semanas. O triclosano em creme foi aplicado em dias alternados, com um desbridamento acentuado e limpeza com solução

fisiológica estéril antes da aplicação do creme. Nas últimas duas semanas de tratamento, o creme foi aplicado diariamente. O creme foi acondicionado na úlcera de modo a ser nivelado com a superfície da pele e foi aplicado um curativo não adesivo. O paciente então utilizou solas de fundo em balancim para reduzir o peso e a pressão.

Resultados:

[093] Úlcera totalmente cicatrizada.

[094] As Figuras 6 e 7 demonstram que o triclosano em creme da invenção é eficaz no tratamento de úlceras de pés diabéticos.

Perfil do Paciente 3:

[095] Indivíduo do sexo feminino de 65 anos de idade com doença de Raynaud. A paciente apresentava circulação muito insuficiente com pulso monofásico nos pés. A paciente estava sofrendo com frieiras severas que haviam começado a se partir e ulcerar, formando uma ferida crônica.

Tratamento Prévio:

[096] Nenhum outro tratamento estava ajudando a cicatrizar as ulcerações.

Tratamento com Triclosano em creme:

[097] Aplicou-se o creme na ferida e cobriu-se com um curativo Biatain e então reacomodou-se e recolocou-se o curativo uma vez por semana. Após um mês, a pele havia cicatrizado e precisou de um adicional de 2 semanas para a resolução da frieira.

Perfil do Paciente 4:

[098] Paciente do sexo feminino de 92 anos de idade, com membros isquêmicos, trauma de ferida na parte

superior de seu pé. A ferida foi preenchida com fluido e não estava cicatrizando.

Tratamento Prévio:

[099] Os enfermeiros de cuidado de feridas utilizaram padrão de tratamento (curativo) para tratá-la durante mais de 2 meses sem melhora.

Tratamento com Triclosano em creme:

[100] Aplicou-se o creme (acondicionado na ferida) e colocou-se o curativo Biatain e, então, reacondicionou-se e recolocou-se o curativo uma vez por semana. A ferida cicatrizou em 3 semanas.

Perfil do Paciente 5:

[101] Paciente do sexo feminino de 50 anos de idade, com histórico de nefrectomia há 5 anos. Verrugas na parte inferior do pé. A paciente tentou tratar-se sozinha com Bazooka (tratamento para verrugas) em gel e gás de óxido nitroso. Ela então compareceu aos médicos com celulite e um orifício não cicatrizante em seu pé.

Tratamento Prévio:

[102] Utilizou-se Iodflex durante uma semana, mas a paciente adoeceu muito com a infecção e estava prestes a precisar de antibióticos intravenosos.

Tratamento com Triclosano em creme:

[103] O creme foi acondicionado no orifício, colocado um curativo Biatain e então reacondicionado e recolocado o curativo uma vez por semana. A paciente sentiu-se melhor no período de alguns dias e a ferida cicatrizou após 3 a 4 semanas de tratamento, removendo-se de forma vantajosa a necessidade de antibióticos intravenosos.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender:

2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenileter (triclosano);

e

pelo menos um espessante a 0,5% a 8% em peso da composição, em que a composição apresenta uma viscosidade entre 70.000 e 150.000 centipoise (cPs), entre 20 e 40°C.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser formulada para administração tópica.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizada pela composição estar na forma de uma emulsão, creme, pomada, loção ou bálsamo.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo espessante ser selecionado a partir de um ou mais dentre Carbopol, ácidos poliacrílicos, goma guar, carbômero, palmitato de cetila e/ou outro agente gelificante.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenileter estar presente a 0,1% a 4,0% em peso da composição, mais preferencialmente a 0,1% a 2,0% em peso da composição.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo a composição caracterizada por compreender ainda uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente anti-inflamatório e/ou uma quantidade eficaz de um analgésico.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo a composição caracterizada

por compreender pelo menos um componente hidrofílico e pelo menos um componente hidrofóbico, em que o componente hidrofóbico ou o componente hidrofílico forma a maior porção da composição em peso.

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada por ser para uso no tratamento de uma ferida crônica.

9. COMPOSIÇÃO PARA USO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pela ferida crônica ser selecionada a partir de uma ferida não cicatrizante que inclui, entre outros, uma úlcera na perna, uma úlcera de pé diabético, uma úlcera decorrente de pressão, uma queimadura ou outra ferida ulcerativa decorrente de lesão ou doença.

10. COMPOSIÇÃO PARA USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 e 9, caracterizada pela ferida crônica ou úlcera ser causada, pelo menos em parte, por um ou mais dos seguintes: neuropatia periférica, isquemia decorrente de doença arterial periférica, doença microvascular, anormalidades biomecânicas e trauma menor sobreposto.

11. COMPOSIÇÃO PARA USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizada por ser combinada com o uso de um ou mais tratamentos selecionados a partir de um tratamento de desbridamento, um tratamento antibiótico sistêmico e/ou um tratamento pós-curativo.

12. COMPOSIÇÃO PARA USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, sendo tratamento caracterizado por compreender tamponamento da ferida com a composição, colocação de curativo ou cobrir a ferida e repetição do tratamento pelo menos uma vez, preferencialmente de forma regular.

13. MÉTODO DE FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, conforme definido em qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo o método caracterizado por compreender as etapas de:

i) preparação de uma fase oleosa compreendendo pelo menos o triclosano e opcionalmente um ou mais componentes selecionados a partir de: óleo de rícino, ácido esteárico, estearato de glicerol, palmitato de cetila, fluido de silicone, óleo de jojoba, parafina líquida ou uma combinação destes;

ii) preparação de uma fase aquosa compreendendo pelo menos o espessante e opcionalmente um ou mais componentes selecionados a partir de monopropileno glicol, trietanolamina, água e *Aloe vera*;

iii) mistura da fase oleosa e da fase aquosa juntas; e

iv) opcionalmente, adição de mais água para ajustar a viscosidade final da composição.

14. MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA FERIDA CRÔNICA QUE INCLUI, ENTRE OUTROS, UMA ÚLCERA NA PERNA, ÚLCERA DE PÉ DIABÉTICO OU ÚLCERA DECORRENTE DE PRESSÃO EM UM INDIVÍDUO, caracterizado por compreender a administração da composição, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ao indivíduo.

15. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pela composição ser administrada como uma formulação tópica que preenche a ferida e opcionalmente em que a ferida é coberta com um curativo.

1/7

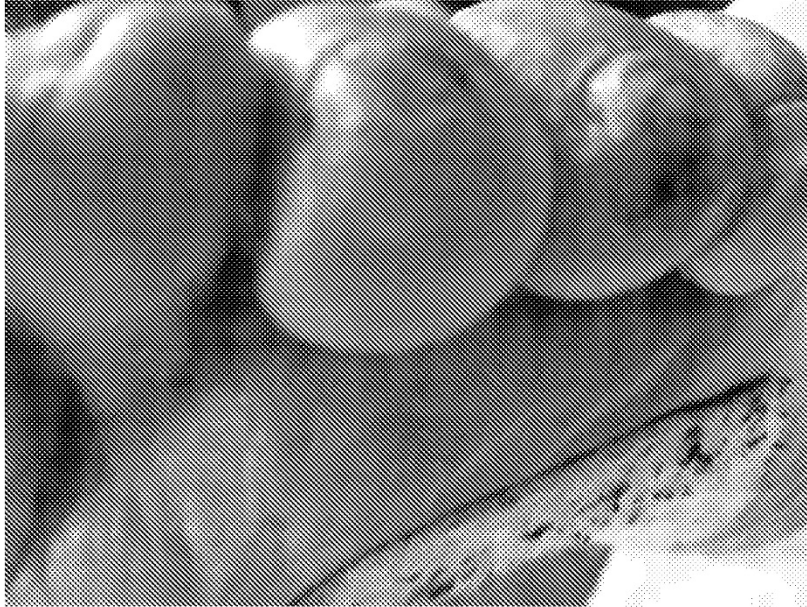


Figura 1 (a)

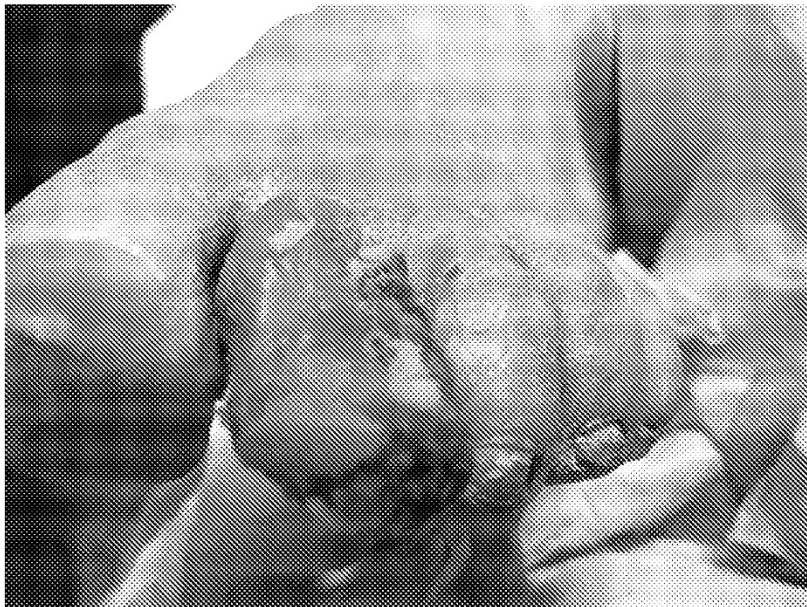


Figura 1 (b)



Figura 2 (a)



Figura 2 (b)

3/7

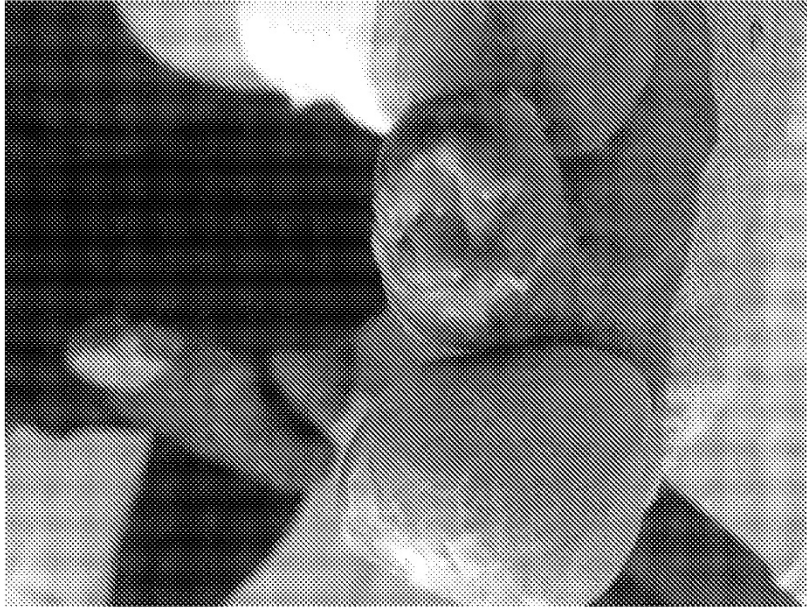


Figura 3 (a)



Figura 3 (b)



Figura 4 (a)



Figura 4 (b)



Figura 5 (a) (b)

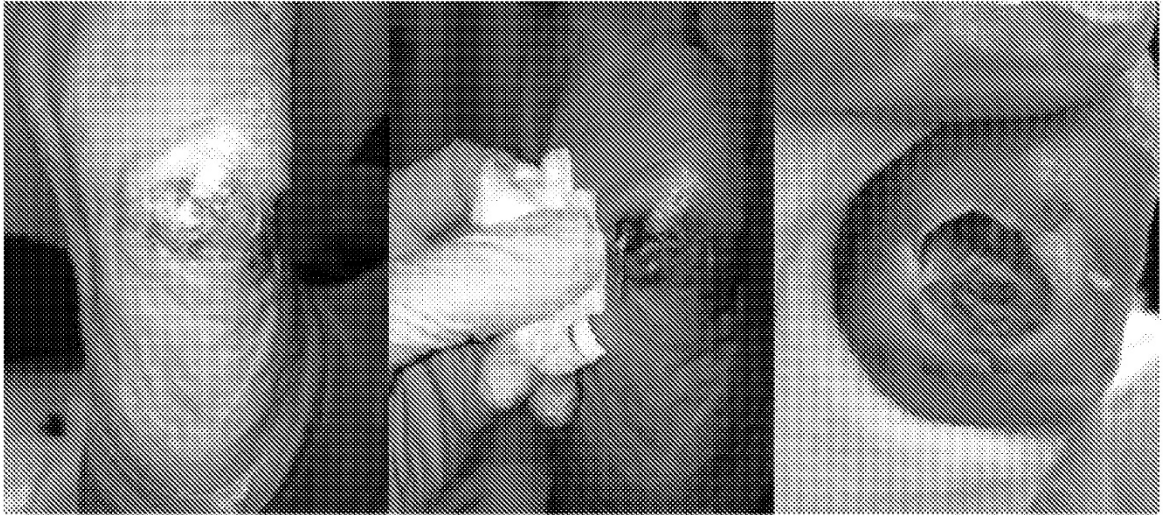


Figura 6 (a)



Figura 6 (b)



Figura 7

RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA FERIDA CRÔNICA QUE INCLUI, ENTRE OUTROS, UMA ÚLCERA NA PERNA, ÚLCERA DE PÉ DIABÉTICO OU ÚLCERA DECORRENTE DE PRESSÃO EM UM INDIVÍDUO

A invenção se refere a novas composições farmacêuticas que compreendem 2, 4, 4'-tricloro-2'-hidroxidifenileter (triclosano) e um espessante para uso no tratamento de feridas crônicas, em particular, no tratamento de feridas diabéticas crônicas, como úlceras em pés.