

(11) Número de Publicação: **PT 2419087 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/14 (2013.01) **A61K 31/575** (2013.01)
A61K 9/107 (2013.01) **A61K 47/36** (2013.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2010.04.12**

(30) Prioridade(s): **2009.04.13 IN MU09602009**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.02.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.01.23**
080/2013

(73) Titular(es):

VANANGAMUDI SUBRAMANIAM SULUR
NO. 29, VGP LAYOUT 4TH ROAD
INJAMBAKKAM, CHENNAI CHENNAI 600 041 TN
IN

(72) Inventor(es):

VANANGAMUDI SUBRAMANIAM SULUR **IN**
MADHAVAN SRINIVASAN **IN**
NEELAKANDAN NARAYANAN CHULLIEL **IN**
KUPPUSAMY SENTHILKUMAR **IN**

(74) Mandatário:

ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA
AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6^º 1069-229 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **CREME MEDICINAL DE ÁCIDO FUSÍDICO PREPARADO UTILIZANDO FUSIDATO DE SÓDIO E INCORPORANDO UM BIOPOLÍMERO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA COMPOSIÇÃO MEDICINAL PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS DA PELE E FERIDAS RELACIONADAS, E TAMBÉM OUTRAS FERIDAS DE PELE INCLUINDO AQUELAS CAUSADAS POR QUEIMADURAS. O CREME TAMBÉM CAUSA REJUVENESCIMENTO DA PELE ATRAVÉS DO PROCESSO DE EPITELIZAÇÃO. O CREME COMPREENDE UM BIOPOLÍMERO NA FORMA DE QUITOSANO, B) UM INGREDIENTE ACTIVO FARMACÉUTICO (API) NA FORMA DE ÁCIDO FUSÍDICO, C) UMA BASE CREME E D) ÁGUA. A INVENÇÃO TAMBÉM DIVULGA UM PROCESSO PARA PREPARAR O CREME MEDICINAL NA QUAL O ÁCIDO FUSÍDICO QUE É FORMADO IN SITU A PARTIR DE FUSIDATO DE SÓDIO COMO MATÉRIA-PRIMA, CONVERTENDO-O EM ÁCIDO FUSÍDICO SOB AMBIENTE LIVRE DE OXIGÉNIO CRIADO USANDO GÁS INERTE, PREFERIVELMENTE NITROGÉNIO. O CREME PRODUZIDO PELO PROCESSO DA PRESENTE INVENÇÃO TEM UMA MAIOR ESTABILIDADE DE VIDA DE PRATELEIRA E TAMANHO DAS PARTÍCULAS MENORES DO API DO QUE OS CREMES CONVENCIONAIS QUE CONTÉM ÁCIDO FUSÍDICO E DESCOBRIU-SE SER SURPREENDENTEMENTE SUPERIOR PARA O USO CONTRA INFECÇÕES DE PELE COM ALERGIA E PRURIDO, E FERIMENTOS EM PELE HUMANA DO QUE CREMES ALTERNATIVOS ACTUALMENTE DISPONÍVEIS.

RESUMO

**"CREME MEDICINAL DE ÁCIDO FUSÍDICO PREPARADO UTILIZANDO
FUSIDATO DE SÓDIO E INCORPORANDO UM BIOPOLÍMERO E SEU
PROCESSO DE PREPARAÇÃO"**

A presente invenção refere-se a uma composição medicinal para o tratamento de infecções bacterianas da pele e feridas relacionadas, e também outras feridas de pele incluindo aquelas causadas por queimaduras. O creme também causa rejuvenescimento da pele através do processo de epitelização. O creme compreende um biopolímero na forma de quitosano, b) um ingrediente activo farmacêutico (API) na forma de ácido fusídico, c) uma base creme e d) água. A invenção também divulga um processo para preparar o creme medicinal na qual o ácido fusídico que é formado *in situ* a partir de fusidato de sódio como matéria-prima, convertendo-o em ácido fusídico sob ambiente livre de oxigénio criado usando gás inerte, preferivelmente nitrogénio. O creme produzido pelo processo da presente invenção tem uma maior estabilidade de vida de prateleira e tamanho das partículas menores do API do que os cremes convencionais que contêm ácido fusídico e descobriu-se ser surpreendentemente superior para o uso contra infecções de pele com alergia e prurido, e ferimentos em pele humana do que cremes alternativos actualmente disponíveis.

DESCRIÇÃO

"CREME MEDICINAL DE ÁCIDO FUSÍDICO PREPARADO UTILIZANDO FUSIDATO DE SÓDIO E INCORPORANDO UM BIOPOLÍMERO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se ao tratamento de infecções dermatológicas bacterianas primárias e secundárias e feridas incluindo queimaduras. Em particular, refere-se a um creme incorporando ácido fusídico e um biopolímero na forma de quitosano e o processo de preparação do mesmo e sua utilização no tratamento dessas infecções e feridas. Além disso, o ácido fusídico no dito creme que foi gerado *in situ* usando fusidato de sódio como princípio activo farmacêutico (API) de partida.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Inúmeros tratamentos, tópico e sistémico, estão disponíveis para infecção dermatológica primária e secundária causada por organismos Gram-positivos sensíveis como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, etc. Composições de tratamento de infecção bacteriana tópica e sistémica tipicamente empregam pelo menos um princípio activo farmacêutico (API) em combinação com um componente base. Na forma de creme, os API's tipicamente compreendem um antibiótico/antibactericida, tal como, ácido fusídico e similares.

Em cremes de ácido fusídico comercialmente disponíveis, o ácido fusídico na forma de pó fino é utilizado como fonte de API. O menor tamanho de partícula aumenta o seu contacto com a pele por prover uma ampla superfície de contacto específica e penetração, e proporciona uma suave sensação na aplicação à pele. No

entanto, uma grave deficiência para o tamanho de partículas finas do ácido fusídico é que apresenta uma grande área de superfície para o contacto e reacção com moléculas de oxigénio durante fabricação, manipulação e processamento do creme. Isto apresenta sérias implicações na sua estabilidade química e resulta em rápida redução na potência do API (ácido fusídico) na formulação final do creme.

A degradação devido à oxigenação é a principal causa da instabilidade dos cremes de ácido fusídico actualmente disponíveis. A tabela 1 mostra que a degradação nas amostras de API (ácido fusídico) expostas ao oxigénio varia entre 7,7% e 11% para condições variando de temperatura ambiente a 45°C quando analisados num período de exposição de três meses nas condições acima.

Sabe-se que quanto maior o tempo de exposição do ácido fusídico como matéria-prima do API ao oxigénio, maiores as limitações de estabilizar o ácido fusídico em uma formulação. No entanto, não há dados publicados sobre a estabilidade do ácido fusídico durante um período de tempo.

Como uma alternativa para o ácido fusídico, o fusidato de sódio é conhecido por estar sendo utilizado para fazer medicamentos dermáeuticos para aplicação tópica. No entanto, estes estão na forma de pomada ao invés de creme. Os inconvenientes das pomadas sobre os cremes são bem conhecidos e é geralmente preferido o uso de creme ao invés de pomadas para aplicação tópica.

Vários aspectos do ácido fusídico como um API são conhecidos:

- Ser termolábil;
- Estar disponível em formulações de creme;
- Poder ser obtido a partir do fusidato de sódio por dissolução do último em uma fase aquosa e adicionando ácido

à solução, pelo qual o ácido fusídico precipita. No entanto, o ácido fusídico é difícil de processar na forma de creme, primeiro devido ao seu tamanho de partículas grossas e irregulares e, segundo recuperar o ácido fusídico de um bolo húmido envolve secagem e posterior manipulação o qual deteriora o ácido fusídico devido à exposição ao oxigénio.

- A estabilidade do API em um creme de ácido fusídico é incerta devido à natureza termolábil do ácido fusídico.

A estabilização de medicamentos contendo ácido fusídico *versus* oxidação envolve observar uma série de rigorosos procedimentos de precaução durante fabricação e armazenamento. Estes incluem:

- substituir o oxigénio em recipientes farmacêuticos com gases inertes, tais como, nitrogénio, dióxido de carbono, hélio e similares.
- evitar o contacto do medicamento com iões de metal pesado os quais catalisam a oxidação,
- armazenar o API em temperaturas reduzidas por toda sua vida de prateleira antes do processamento.

Na prática isso significa controlos mais restritos durante produção bem como o armazenamento de tal API (armazenando-o normalmente de 2°C a 8°C em recipientes hermeticamente fechados em toda a sua vida de prateleira).

Há, portanto a necessidade de fornecer um processo de obtenção de um creme de ácido fusídico em que o ácido fusídico apresentará maior estabilidade que a estabilidade dos cremes convencionais de ácido fusídico, particularmente, no momento da fabricação do creme, e que sustentará sua estabilidade em um nível aceitável durante toda a sua vida de prateleira.

Em seguida, vamos olhar para os tipos de doenças dermatológicas e os métodos de tratamento disponíveis para

elas. Doenças de pele podem ser amplamente classificadas como aquelas decorrentes de formas de bactérias ou fungos. Composições antifúngicas ou antibacterianas são tradicionalmente aplicadas como loções, cremes ou pomadas. Além disso, em muitos casos, é difícil de saber se a condição da pele é devido a um agente bacteriano ou fungo.

Uma abordagem para o tratamento de doenças dermatológicas é através da eliminação por tentativa e erro. Composições antibacterianas ou antifúngicas são aplicadas, por sua vez e a resposta monitorizada e o tratamento modificado. A grande desvantagem desta abordagem é que o tratamento deve ser aplicado várias vezes ao dia durante o período de tratamento. Isso é muito inconveniente e também não é rentável para a maioria da população humana, particularmente nas nações subdesenvolvidas.

Existem vários tratamentos disponíveis para tratar doenças de pele causadas por bactérias ou fungos. Tipicamente, tais composições usam esteróides, agentes antibacterianos ou antifúngicos, (ou uma combinação de dose fixa destes) e concentram-se nesses ingredientes farmaceuticamente activos. A composição de tais formulações é a base para aprimorar seu perfil químico/físico/biolibertação.

Várias doenças de pele causada pela inflamação bacteriana e ataques bacterianos levam ao prurido e comichão subsequentes, que, entre outras causas, pode levar a graves e complicadas infecções secundárias. Os tratamentos convencionais disponíveis não incidem sobre a cicatrização da pele ou rejuvenescimento, normalmente estes dois aspectos são deixados para a cura natural.

A palavra cura relacionada às condições da pele comprometida (cortes, feridas, infecções, inflamações, escoriações, etc.) não são apenas sobre a prevenção,

controlo, eliminação da causa, como bactérias ou fungos, mas também para restaurar a pele ao seu estado de pré-infecção.

As abordagens atuais de tratamento da pele podem ser classificadas em duas etapas, a. cura; b. restauração da pele ao estado da pré-doença. A parte da cura inclui a eliminação, na medida do possível, da raiz da causa da doença. Este pode ser a eliminação de bactérias ou fungos que causam a infecção através de um tratamento adequado de agentes antibacterianos ou antifúngicos ou redução da inflamação através de tratamento com esteróides. Embora este tratamento esteja em andamento, a condição permanente comprometida da pele continua a ser susceptível a infecções secundárias que podem ser de natureza muito grave. No caso da pele arranhada ou ferida, é importante para a coagulação sanguínea ocorrer rapidamente, reduzir as hipóteses de infecções secundárias. O foco desses tratamentos, que são administrados através de cremes, loções, pomadas é sobre a ação de ingredientes farmacêuticos activos. Bases de creme ou bases de pomada são apenas vistos como veículos para a administração de API's para os locais da doença.

No entanto, o aspecto de restauração da pele de volta ao seu estado de pré-doença é quase que completamente deixado para a natureza. Portanto, uma desvantagem principal das abordagens do tratamento dermatológico existentes é que eles mantêm o risco de infecções secundárias devido ao lento processo de coagulação sanguínea e cura da ferida.

Além disso, a partir do estudo de várias faltas de aspectos do estado da técnica dos produtos dermatológicos de prescrição existentes utilizados para o tratamento tópico de doenças de pele. Isto é manifestado pelo fato de que a matriz da base do creme ou da base da

pomada tem sido negligenciada por quaisquer potenciais benefícios terapêuticos. Em particular, nenhum das composições do estado da arte sugere que:

- Formulações dermatológicas tópicas podem proporcionar a cura ou regeneração da pele além da actividade dos principais API's de tal forma que o efeito terapêutico dos principais API's seja reforçado.
- A adição de polímeros biologicamente activos (os chamados biopolímeros) é um processo complexo em que a estabilidade das formulações pode ser comprometida se o biopolímero correto ou excipientes da formulação interagindo naturalmente ou parâmetros do processo não forem bem estudadas e optimizadas para melhorar e complementar os resultados da terapia na fase de concepção do medicamento em si.
- Incorporação de um polímero excipiente funcionalmente bioactivo na matriz creme, mantendo a estabilidade funcional do API em um formato de dose única do creme dermacêutico envolve a resolução de problemas específicos para a estabilidade física da matriz creme.

Um olhar sobre algumas das patentes existentes ilustra os pontos acima. O ácido fusídico tem sido utilizado na forma de creme. A publicação internacional WO 2009/063493 revela uma terapia de combinação de um antibiótico tópico e um esteróide tópico para o tratamento de dermatoses inflamatórias associadas com infecções bacterianas secundárias. Em particular, refere-se a composições farmacêuticas tópicas compreendendo uma combinação de ácido fusídico e corticosteróides, como o furoato de mometasona útil no tratamento de eczema infectado, tais como dermatites secundárias infectadas, incluindo dermatite secundária de contacto infectada, psoríase, dermatite de contacto alérgica e dermatite

atópica com infecções bacterianas secundárias da pele. Em particular, a publicação reivindica composições farmacêuticas tópicas compreendendo uma combinação de ácido fusídico e corticosteróides como o furoato de mometasona útil na prevenção de infecção em casos de dermatite, especialmente dermatites atópicas que sofrem de dermatite atópica que estão em risco de contrair a infecção bacteriana secundária.

As reivindicações do pedido produzem inventividade na afirmação de que o estado da técnica não revela uma composição que compreende uma combinação de ácido fusídico com corticosteróides, especialmente, mometasona ou halobetasol. Os inventores da publicação internacional WO 2009/063493 surpreendentemente descobriram que a acção antibiótica do ácido fusídico e o efeito anti-inflamatório do corticosteróide, como mometasona onde ambos desempenham um papel importante na redução de *S. aureus* e melhoram os sintomas do paciente e os sinais de infecções inflamatórias da pele. Os inventores do WO 2009/063493 também, surpreendentemente descobriram que a acção antibiótica de ácido fusídico e o efeito anti-inflamatório do corticosteróide, como halobetasol, onde ambos desempenham papéis importantes na prevenção de infecções bacterianas secundárias em pacientes com dermatoses não-infecciosas e em tratamento de dermatoses infecciosa responsivas aos esteróides, dermatose secundária infectadas, incluindo dermatite secundária de contacto infectada, dermatite de contacto alérgica, dermatite atópica, psoriase e outras dermatoses responsivas aos corticosteróides (CRD) com infecções bacterianas secundárias da pele.

A invenção divulgada na publicação internacional WO 2009/063493 refere-se a uma terapia de combinação de um

antibiótico tópico e um esteróide tópico para o tratamento de dermatoses inflamatórias associadas com infecções bacterianas secundárias. Em particular, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas tópicas compreendendo uma combinação de ácido fusídico e corticosteróide, tal como, o furoato de mometasona útil no tratamento de eczema infectado como dermatite secundária infectada, incluindo dermatite secundária de contacto, infectada, psoríase, dermatite de contacto alérgica e dermatite atópica com infecções bacterianas secundárias da pele. Em particular, a presente invenção também se refere a composições farmacêuticas tópicas compreendendo uma combinação de ácido fusídico e corticosteróide, tal como, o furoato de mometasona útil na prevenção de infecção nos casos de dermatite, especialmente dermatites atópicas que sofrem de dermatite atópica que estão em risco de contrair a infecção bacteriana secundária.

É evidente a partir do exemplo acima e outras fontes semelhantes que o estado da técnica não ensina ou sugere:

- Uso da matriz da base do creme como um elemento funcional do creme ao invés de um mero carreador para os API's principais.
- Usar um conhecido biopolímero como excipiente funcional junto com o agente bacteriano fusidato de sódio.
- Fornecer efeitos de cura muito superior como a formação do microfilme, coagulação sanguínea, suportar o crescimento epidérmico, imobilização eletrostática microbiana em vigor simultaneamente, em vez de uma após a outra, como seria o caso na terapia de droga única convencional.
- Melhorar de forma geral as propriedades medicinais do creme, complementando o API utilizado na matriz do creme.

Há, portanto, a necessidade de um tratamento tópico de dose única do API que será provido em uma base de creme, que base de creme forneça um valor terapêutico complementar ao proporcionado pelos API's principais e sirva a uma melhor proposta de ser um mero carreador ou mecanismo de liberação.

OBJECTIVOS E VANTAGENS DA INVENÇÃO

Portanto, é um objecto da presente invenção fornecer um processo de preparação de um creme medicinal que contenha ácido fusídico como API activo, mas que apresente uma maior estabilidade do API do que o ácido fusídico fabricado utilizando outros meios, ao longo de sua vida de prateleira, usando uma base de creme funcional que contenha quitosano que proporcionará um tratamento eficaz contra infecções bacterianas e também auxiliar activamente pele rejuvenescer.

Outro objecto da presente invenção é fornecer um creme medicinal que seja eficaz no tratamento de feridas, incluindo queimaduras.

Ainda, objectos da presente invenção fornecem formulações de prescrição medicinal para tratamento tópico da pele que:

- Possam proporcionar a cicatrização da pele ou regeneração além da actividade do fusidato de sódio de tal forma que o efeito terapêutico do API principal é reforçado.
- Contenham polímeros biologicamente activos (os chamados biopolímeros), sem comprometer a estabilidade das formulações que possam ser comprometidas se o biopolímero correto não for seleccionado.
- Incorporem um polímero excipiente funcionalmente bioactivo na matriz do creme, mantendo a estabilidade funcional do API em um formato dose única.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 mostra a natureza não-homogénea dos cremes contendo quitosano com excipientes não-compatíveis, como carbómero.

A figura 2 demonstra a formação de filme usando quitosano.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a uma composição medicinal para o tratamento de infecções bacterianas da pele e feridas relacionadas, e também feridas na pele, incluindo aquelas causadas por queimaduras. O creme também provoca o rejuvenescimento da pele através de um processo de epitelização. O creme é composto por:

- a) um biopolímero na forma de quitosano;
- b) um ingrediente farmacêutico activo (API), na forma de ácido fusídico que foi gerado *in situ* a partir de fusidato de sódio;
- c) uma base de creme contendo tensioactivos primários e secundários, materiais cerosos, co-solventes, ácidos, conservantes, agentes tamponantes, antioxidantes, agentes quelantes e humectantes;
- d) água.

Os ingredientes activos, ou seja, o quitosano e um agente antibacteriano são incorporados na base creme para o uso no tratamento de infecções bacterianas da pele com alergia e prurido, e feridas na pele humana envolvendo o contacto da pele humana com a composição acima identificada.

A invenção também divulga um processo de preparação do creme medicinal contendo ácido fusídico que é formado *in situ* a partir de fusidato de sódio como matéria-prima de partida, onde o fusidato de sódio é convertido em ácido fusídico em ambiente livre de oxigénio criado usando gás inerte, de preferência, nitrogénio e quitosano. O creme produzido pelo processo da presente invenção tem uma maior estabilidade de vida de prateleira e tamanho de partícula mais finas do API do que os cremes convencionais que contêm ácido fusídico. O creme produzido pelo processo da presente invenção contém ácido fusídico como a API que foi formado *in situ* a partir do fusidato de sódio, em uma base de creme compreendendo um conservante, um ácido, um co-solvente, um tensioactivo e um material ceroso, juntamente com água, de preferência água purificada.

O creme produzido pelo processo da presente invenção opcionalmente contém um ingrediente selecionado de um grupo que compreende um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente quelante, e um hhumectante, ou qualquer combinação destes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Discutimos anteriormente os aspectos conhecidos das preparações tópicas contendo ácido fusídico e fusidato de sódio como API's. É evidente a partir do estado da técnica de que:

- Cremes contendo ácido fusídico que é preparado usando fusidato de sódio como API de partida não estão disponíveis.

Não há dados publicados sobre a estabilidade do fusidato de sódio como API. O fusidato de sódio não é considerado inherentemente mais estável como API do que o ácido fusídico.

- Cremes contendo quitosano e ácido fusídico que foi criado *in situ* a partir do fusidato de sódio não estão disponíveis comercialmente.

Em face disto, foi surpreendentemente descoberto que o fusidato de sódio como API é significativamente mais estável do que o ácido fusídico e que o ácido fusídico se deteriora mais rapidamente do que fusidato de sódio.

Não há dados publicados sobre a estabilidade do fusidato de sódio como API. O requerente realizou experiências com fusidato de sódio para avaliar a sua estabilidade. Os resultados apresentados na tabela 2 demonstram que a degradação do fusidato de sódio em uma faixa de temperatura da temperatura ambiente a 45°C variaram entre 2,45% e 6%.

As tabelas 1 e 2 também mostram a comparação entre a estabilidade do ácido fusídico e fusidato de sódio como API's. O estudo foi efectuado através de um método de HPLC *in-house* desenvolvido pelo requerente, cujo acredita ser um método indicador de estabilidade real ao contrário do método de titulação sugerido na Farmacopeia Britânica (FB). Isso ocorre porque o método FB não diferencia entre o API intacto e sob a forma degradada.

ANÁLISES DE ESTABILIDADE DO ÁCIDO FUSÍDICO:

TABELA 1: RESULTADOS DE 3 MESES DE ANÁLISE DO ÁCIDO FUSÍDICO (API)

ANTERIOR POR MÉTODO DE HPLC INDICADOR DE ESTABILIDADE E MÉTODO DE

TITULAÇÃO

N. da Amostr a	Condiçõ es	*Inici al (%)	Ensaio do Ácido Fusídico (%)		Percentagem de Diminuição (%)		Obs.
			Titulaç ão	HPLC	Titulaç ão	HPLC	

1	RT (aberto)	100,6	99,21	92,9 3	1,39	7,67	API analisa do após 3 meses
2	RT (fechad o)		99,02	94,3 7	1,58	6,23	
3	45°C (aberto)		98,52	89,5 2	2,08	11,0 8	
4	45°C (fechad o)		99,10	92,1 2	1,50	8,48	

Nome da amostra: Ácido fusídico (Farmacopeia Britânica - (FB)).

Embalagem: Placa de Petri Aberta e Fechada.

ANALISES DE ESTABILIDADE DO FUSIDATO DE SÓDIO:

TABELA 2: RESULTADOS DE 3 MESES DE ANÁLISE DO FUSIDATO DE SÓDIO (API)
POR MÉTODO DE HPLC INDICADOR DE ESTABILIDADE E MÉTODO DE TITULAÇÃO

Nome da amostra: Fusidato de Sódio (Farmacopeia Britânica - (FB)).

Embalagem: Placa de Petri Aberta e Fechada.

N. da Amostr a	Condiçõ es	*Inici al (%)	Ensaio do Ácido Fusídico (%)		Percentagem de Diminuição (%)		Obs.
			Titulaç ão	HPLC	Titulaç ão	HPL C	
1	RT (aberto)	98,7	97,71	96,2 5	0,99	2,4 5	API analisa do após 3 meses
2	RT (fechad o)		98,85	97,6 7	-0,15	1,0 3	

	o)						
3	45°C (aberto)	97,07	92,6 5	1,63	6,0 5		
4	45°C (fechad o)	97,16	92,9 6	1,54	5,7 4		

Em ambos os estudos o *Inicial denota os

resultados das amostras testadas no momento do recebimento do API pelo fornecedor.

Pode ser observado nas tabelas 1 e 2 que:

- No caso do ácido fusídico, há cerca de 7,7% de perda em 3 meses em temperatura ambiente (condição aberta) e cerca de 11% de perda em 3 meses a 45°C (condição aberta).
- No caso do fusidato de sódio, há cerca de 2,5% de perda em 3 meses em temperatura ambiente (condição aberta) e cerca de 6% de perda em 3 meses a 45°C (condição aberta).

Assim os dados mostram que o fusidato de sódio como um API é mais estável que o ácido fusídico.

A requerente explorou a possibilidade de elaborar um creme (ao invés de uma pomada) contendo quitosano e fusidato de sódio (ao invés de ácido fusídico) como matéria-prima. Embora o fusidato de sódio tenha sido usado em aplicações dermacêuticas, não foi possível elaborar cremes que usem fusidato de sódio. Isto por causa da inerente alcalinidade do fusidato de sódio (pH 7,5 a 9), que significa não pode ser usado na forma de creme, portanto todos os produtos fabricados usando fusidato de sódio como matéria-prima são pomadas. Um creme dermacêutico que usa fusidato de sódio exploraria o benefício do fato que o fusidato de sódio é mais estável que o ácido fusídico e também forneceria uma formulação creme da qual é superior em sua qualidade de aplicação do que uma pomada. Assim,

preencheria uma necessidade existente para um creme que teria melhor estabilidade do que os cremes actualmente disponíveis contendo ácido fusídico.

A requerente, portanto, descobriu surpreendentemente que, a fim de alcançar maior estabilidade do API em um creme dermacêutico, o fusidato de sódio ao invés de ácido fusídico pode ser usado como matéria-prima do API durante a fabricação dos cremes. Usando fusidato de sódio como matéria-prima elimina a desvantagem associada com a fabricação e armazenamento dos cremes de ácido fusídico existentes.

A requerente também descobriu que o creme de ácido fusídico preparado usando fusidato de sódio como matéria-prima do API mostra boa estabilidade química, eficácia e sensibilidade microbiana.

A requerente descreve um processo para a fabricação de um creme contendo ácido fusídico (o API) que foi preparado usando fusidato de sódio como matéria-prima do API, em que o ácido fusídico forma *in situ* sob ambiente totalmente livre de oxigénio criado utilizando um gás inerte, preferencialmente, nitrogénio por lenta adição de um ácido, em uma forma molecular de dispersão (devido à presença de um co-solvente) na fase intermediária, e em que o ácido fusídico regenera como uma dispersão extremamente fina quando adicionado a uma base creme final, resultando assim em um ácido fusídico disperso finamente e homogeneamente no creme final. Todas essas operações são realizadas em um ambiente livre do oxigénio atmosférico criado utilizando gás inerte, preferencialmente, nitrogénio. O creme feito usando o processo da presente invenção contém ácido fusídico como o ingrediente ativo (API) que foi formado *in situ* a partir de fusidato de sódio, em uma base creme compreendendo um agente de

tamponamento, um conservante, um ácido, um co-solvente, um tensioactivo e um material ceroso junto com água, preferencialmente, água purificada.

O fusidato de sódio que pode ser empregado no processo da presente invenção como matéria-prima do API é bem conhecido no estado da técnica para o tratamento de infecções bacterianas primárias e secundárias.

O composto ativo fusidato de sódio requer um componente base para ser usado na composição farmacêutica que use o composto, desde que o composto não possa, entre si, ser depositado directamente sobre a pele humana devido à sua dureza.

O componente base usualmente contém um biopolímero, tensioactivos primários e secundários, material ceroso, co-solventes, ácidos, conservantes, água purificada e similares.

A base creme do creme preparado utilizando o processo da presente invenção, opcionalmente, inclui um ingrediente seleccionado de um grupo composto por um antioxidante, um agente quelante e um humectante ou qualquer combinação dos mesmos.

A presente invenção provê um processo para a fabricação de um novo creme que foi produzido usando fusidato de sódio como matéria-prima, e na qual o creme contém ácido fusídico de alta eficácia terapêutica e de estabilidade química que é geralmente superior aos cremes comercialmente disponíveis contendo ácido fusídico.

O creme de ácido fusídico elaborado pelo processo da presente invenção foi produzido em um ambiente totalmente livre de oxigénio sob purga com gás inerte e aplicação de vácuo o gás inerte sendo preferencialmente, nitrogénio. Sob estas condições, o fusidato de sódio é convertido *in situ* em ácido fusídico. O creme da presente

invenção é usado em tratamento de infecções bacterianas dermatológicas.

A partir do estudo do estado da técnica várias faltas de aspectos de formulações de tratamento tópico existentes no campo de medicamentos de prescrição são evidentes. O estado da técnica não ensina ou sugere que:

- Formulações dermatológicas tópicas podem proporcionar a cura ou regeneração da pele além da actividade dos principais API's de tal forma que o efeito terapêutico dos principais API's seja reforçado.
- A adição de polímeros biologicamente activos (os chamados biopolímeros) é um processo complexo em que a estabilidade das formulações pode ser comprometida se o biopolímero correto não for seleccionado.
- Incorporação de um polímero excipiente funcionalmente bioactivo na matriz creme, mantendo a estabilidade funcional do API em um formato de dose única do creme dermacêutico envolve a resolução de problemas específicos para a estabilidade física da matriz creme.

Exemplos de agentes antibacteriano tópico adequados, que podem ser usados, incluem, porém não se limitam ao sulfato de neomicina, fusidato de sódio, mupirocina de cálcio, gentamicina, sulfadiazina de prata, ciprofloxacina, sulfato de framicetina, quinidoclor, iodopovidona, sisomicina, nitrofural e seus similares.

Exemplos de biopolímeros adequados, que podem ser utilizados, incluem, mas não se limitam a quitosano e similares.

QUITOSANO

O quitosano é um polissacarídeo linear composto por ligações β -(1-4)-D-glucosamina (unidade desacetilada) e N-acetil-D-glucosamina (unidade acetilada). O quitosano é conhecido por ter um número de usos comerciais na

agricultura e horticultura, tratamento de água, indústria química, farmacêutica e biomédica.

As suas propriedades conhecidas incluem acelerar a coagulação sanguínea. No entanto, não é conhecido por técnicos no assunto que o comportamento do quitosano com um ingrediente activo farmacêutico, como um agente antibacteriano ou antifúngico precisa ser tratado com precaução.

Ele é conhecido por ter propriedades de formação de filme, mucoadesiva e aumento de viscosidade e tem sido utilizado como aglutinante e um agente desintegrante em formulações de comprimidos.

O quitosano geralmente absorve a humidade da atmosfera/ ambiente e a quantidade absorvida depende do teor de humidade inicial, temperatura e a humidade relativa do ambiente.

É considerado como um material não-tóxico e não-irritante. É biocompatível com a pele saudável e infectada e tem demonstrado ser biodegradável, uma vez que é derivado de camarões, lulas e caranguejos.

O quitosano, devido à sua propriedade física única acelera a cura de feridas e cicatrização. É positivamente carregado e solúvel em solução ácida a neutra. O quitosano é bioadesivo e liga-se prontamente a superfícies carregadas negativamente, tais como as membranas das mucosas. O quitosano aumenta o transporte de drogas polares através das superfícies epiteliais. As propriedades do quitosano permitem-lhe coagular o sangue rapidamente, e recentemente ganhou a aprovação nos EUA para uso em bandas e outros agentes hemostáticos.

O quitosano é não-alergénico e tem propriedades naturais antibacterianas, adicionalmente, reforçando seu uso. Como um biomaterial formador de micro-filme, o

quitosano auxilia na redução da extensão da ferida, controla a permeabilidade ao oxigénio no local, absorve as descargas da ferida e degrada através das enzimas do tecido que são extremamente necessárias para a cura em um ritmo mais rápido. Também reduz a prurido, proporcionando um efeito calmante. Ele também atua como um hidratante. Também é útil no tratamento de cortes de rotina e pequenas feridas, queimaduras, quelóides, úlceras diabéticas e úlceras venosas. O quitosano utilizado na presente invenção mostra-se em vários pesos moleculares variando de 1 kdal a 5.000 kdal.

O quitosano é discutido no fórum da Farmacopeia Americana (USP) em relação à sua categoria de excipiente funcional. Uma vez que o quitosano é basicamente um polímero, ele está disponível em vários graus, dependendo do peso molecular. Os vários graus de quitosano incluem quitosano de cadeia longa, quitosano de cadeia média e quitosano de cadeia curta. Os graus de cadeia longa, média e de curta correspondem directamente ao peso molecular do quitosano.

Geralmente, o grau de cadeia longa tem um peso molecular na faixa de 500.000 a 5.000.000 Da, o grau de cadeia média tem um peso molecular na faixa de 1.000.000 a 2.000.000 Da e o grau de cadeia curta tem um peso molecular na faixa de 50.000 a 1.000.000 Da.

O peso molecular do quitosano desempenha um papel importante na formulação. Quitosano de maior peso molecular fornece uma maior viscosidade ao sistema e quitosano de baixo peso molecular transmite uma menor viscosidade ao sistema.

No entanto, o quitosano de grau de cadeia média proporcionou um óptimo nível de viscosidade para a formulação. Uma vez que a forma de dosagem é um creme,

níveis adequados de viscosidade são necessários para atingir uma boa espalhabilidade sobre a pele.

Os inventores decidiram pelo quitosano de grau de cadeia média para a presente invenção, uma vez que transmitiu as propriedades reológicas necessárias ao creme, sem comprometer a actividade terapêutica dos cativos, por exemplo, fusidato de sódio como princípio activo e quitosano. A concentração de quitosano de grau de cadeia média foi cuidadosamente alcançada com base em vários testes *in house* e estudos de pré-clínicos de animais para eficácia.

ANTIBACTERIANOS TÓPICOS:

Os antibacterianos tópicos são pretendidos para serem utilizados na pele para infecções bacterianas causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), etc.

Os antibactericidas atuam pela inibição da síntese da parede celular através da combinação com os ribossomas bacterianos e interferindo com a combinação de mRNA ribossoma.

Em outra hipótese acredita-se que antibacterianos induzem os ribossomas a produzirem cadeias peptídicas com aminoácidos errados, que destroem a célula bacteriana.

FUSIDATO DE SÓDIO

Fusidato de sódio pertence ao grupo de medicamentos conhecidos como antibióticos.

Ele é usado para tratar infecções bacterianas, como infecções das articulações e ossos, matando ou impedindo o crescimento das bactérias responsáveis.

A fórmula molecular do fusidato de sódio é C₃₁H₄₇. O nome químico é ácido de sal de sódio 3, 11,16 β -Trihidroxi 29-nor-8, 9 β , 13, 14 β -dammara-17 (20) [10,21-cis], 24-dien-21-óico 16-acetato. É um pó branco cristalino solúvel em uma parte da água a 20°C.

FARMACOLOGIA E MECANISMO DE AÇÃO

O fusidato de sódio inibe a síntese proteica bacteriana através da interferência com a transferência de aminoácidos de aminoacil-sRNA à proteína nos ribossomos. O fusidato de sódio pode ser bacteriostático ou bactericida, dependendo do tamanho do inóculo.

Embora as células bacterianas parem de se dividir por volta de 2 minutos após o contacto com o antibiótico *in vitro*, a síntese de DNA e RNA continua por 45 minutos e 1 a 2 horas, respectivamente. O fusidato de sódio é praticamente inactivo contra bactérias gram-negativas. Acredita-se que as diferenças de actividade contra organismos gram-negativos e gram-positivos sejam devido a uma diferença na permeabilidade da parede celular.

Células de mamíferos são muito menos susceptíveis à inibição da síntese de proteínas por fusidato de sódio do que as células bacterianas sensíveis. Acredita-se que essas diferenças sejam devidas, principalmente, a uma diferença na permeabilidade da parede celular.

Indicações: O fusidato de sódio é indicado para o tratamento de infecções de pele primárias e secundárias causadas por cepas sensíveis de *S. aureus*, espécies de *Streptococcus* e *C. minutissimum*. As infecções cutâneas primárias que podem ser esperadas para responder ao tratamento com fusidato sódio tópico incluem: impetigo contagioso, eritrasma e infecções secundárias de pele, como feridas infectadas e queimaduras infectadas.

A maioria dos produtos tópicos é formulada como cremes ou pomadas. Um creme é uma preparação tópica utilizada para aplicação na pele. Cremes são emulsões semi-sólidas, que são misturas de óleo e água, em que API's (ingredientes activos farmacêuticos) são incorporados. Eles são divididos em dois tipos: cremes óleo-em-água (O/A) que se compõem de pequenas gotas de óleo dispersas em uma fase aquosa contínua, e cremes água-em-óleo (A/O) compostos por pequenas gotículas de água dispersas em uma fase oleosa contínua. Os cremes óleo-em-água são de fácil utilização e, portanto, cosmeticamente aceitáveis, eles são menos gordurosos e facilmente lavados com água. Uma pomada é uma preparação viscosa semi-sólida contendo API's, que são usadas topicamente sobre uma variedade de superfícies do corpo. O veículo de uma pomada é conhecido como base de pomada. A escolha de uma base depende da indicação clínica da pomada, e os diferentes tipos de bases pomada normalmente utilizados são:

- Bases de hidrocarbonetos, por exemplo, parafina sólida, vaselina;
- Bases de absorção, por exemplo, gordura de lã, cera de abelhas;

Ambas as bases acima são oleosas e gordurosas na natureza e isso leva a efeitos indesejáveis, como dificuldade na aplicação e remoção da pele. Além disso, isto também leva ao manchamento das roupas. A maioria dos produtos tópicos está disponível como formulação de creme, por causa de seu apelo cosmético.

A escala ácida do pH é de 1 a 7, e a escala básica do pH é de 7 a 14. O valor do pH das peles humanas está entre 4,5 e 6. O pH da pele de um bebé recém-nascido está mais perto do neutro (pH 7), mas rapidamente se transforma em ácida. A natureza desenvolveu isto

provavelmente para proteger a pele das crianças pequenas, já que a acidez elimina as bactérias. Com as pessoas ficando mais velhas, a pele se torna mais e mais neutra, e não elimina tantas bactérias como antes. É por isso que a pele fica fraca e começa a ter problemas. O valor de pH vai para além de 6, quando uma pessoa tem realmente um problema de pele ou doenças de pele. Isso mostra que é necessário escolher apresentações tópicas que tenham um valor de pH próximo ao da pele de um jovem adulto.

Um leve deslocamento para o pH alcalino forneceria um ambiente melhor para os microorganismos se desenvolverem. A maioria dos produtos tópicos está disponível como creme. Os compostos activos em formulações de creme estão disponíveis no estado ionizado, enquanto que, no caso de pomadas estas estão presentes em estado não-ionizado. Geralmente, as formulações de creme são a primeira escolha dos formuladores em desenho e desenvolvimento de formas farmacêuticas tópicas, como as formulações creme são cosmeticamente elegantes, e também como o composto activo está disponível no estado ionizado, e a droga pode penetrar na camada de pele de forma rápida o que torna a formulação totalmente adequada ao paciente.

O pH do creme de quitosano com agente antibacteriano - fusidato de sódio da presente invenção é de cerca de 3 a 6. Por outro lado, pomadas que estão comercialmente disponíveis são gordurosas e não cosmeticamente elegantes. Além disso, como o composto activo em uma pomada está na forma não-ionizada, a penetração na pele é lenta.

É essencial que o ingrediente activo penetre na pele para a eficácia biodérmica ideal. O tamanho de partícula do ingrediente activo desempenha um papel importante aqui. É necessário que o ingrediente activo

esteja disponível em estado coloidal ou molecular disperso para que o produto encontre-se na forma altamente eficaz. Também, este deverá ser alcançado em ambiente de pH seguro compatível com a pele (4,0 a 6,0). Para conseguir tudo isso, é essencial escolher veículos apropriados ou co-solventes para a dissolução ou dispersão da droga. O produto da presente invenção é altamente eficaz devido à actividade antibacteriana e de cicatrização da ferida dos ingredientes activos, que estão disponíveis na forma coloidal de tamanho ultra-micro, o que aumenta a penetração cutânea.

JUSTIFICAÇÃO PARA COMBINAR ÁCIDO FUSÍDICO PREPARADO A PARTIR DE FUSIDATO DE SÓDIO E QUITOSANO:

Inúmeros tratamentos tópicos são empregados actualmente para o tratamento de infecções bacterianas. No entanto não existe uma terapia de dose-única eficaz para proteger a pele, controlando o sangramento superficial, feridas e queimaduras. Para atender essa necessidade e proporcionar uma terapia segura e acessível para o segmento da população dispersa em todos os países/ comunidades, uma terapia com combinação única de quitosano, um biopolímero com propriedades de rejuvenescimento da pele com antibacterianos é proposto como um novo creme.

O fusidato de sódio tópico tem grande eficácia em infecções bacterianas primárias e secundárias da pele de etiologia variada, devido a suas propriedades antibacterianas. A desvantagem da monoterapia com qualquer antibactericida tópico foi o início relativamente lento do efeito.

Através do emprego de fusidato de sódio e quitosano em uma formulação, as propriedades de ambos, antibactericida e a quitosano, são optimizadas. Como o

quitosano é material formador de filme, biocompatível e antialérgico ele auxilia a proteger a pele, agindo como uma barreira. Além disso, ele controla o sangramento superficial causado pelo arranhão e também interrompe a mobilidade dos patogénicos, devido à sua carga catiónica.

As propriedades dos aspectos regenerativos da pele do fusidato de sódio e do quitosano são bem exploradas na presente invenção e o benefício máximo terapêutico é repassado para o paciente, com isso ajuda na cicatrização mais rápida. Isso garante que o paciente se beneficie no tratamento de feridas da pele e queimaduras com infecções bacterianas.

A inclusão do quitosano na formulação cuida de muitos atributos, que são considerados essenciais no tratamento de doenças da pele. A combinação do quitosano com fusidato de sódio é única e inovadora, uma vez que esta não está disponível comercialmente no mundo.

O conceito da combinação é justificado, considerando as propriedades físicas, químicas e terapêuticas do quitosano usada em combinação com ácido fusídico preparado *in situ* a partir de fusidato de sódio.

OUTROS ASPECTOS INVENTIVOS DA PRESENTE INVENÇÃO

Outro aspecto inventivo da presente invenção é que a adição de um excipiente funcional na base de creme não é um processo directo de mera adição. O inventor descobriu que a compatibilidade do excipiente funcional, tais como, o quitosano com outros agentes no creme é de fundamental importância. Isto porque a incompatibilidade iria comprometer a estabilidade do produto final. Como exemplos, os inventores descobriram que os excipientes conhecidos como goma xantana e carbómero que foram diversas vezes usados como agentes de estabilização, não podem ser

utilizados em combinação com biopolímeros funcionais, tais como, o quitosano.

Os excipientes para formas farmacêuticas tópicas incluem polímeros, surfactantes, materiais cerosos, emulsificantes, etc. Os polímeros são usados como agentes gelificantes, agentes de suspensão, geradores de viscosidade, modificadores de liberação, diluentes, etc. Os surfactantes são utilizados como agentes humectantes, emulsificantes, agentes de solubilização intensificadores de liberação, etc.

Geralmente polímeros e surfactantes podem ou não possuir carga iônica. Eles podem ser de natureza aniónica, catiónica ou não-iônica. Se os excipientes aniónicos são incluídos na formulação eles interagem com excipientes catiónicos da formulação e produzem produtos que não são homogéneos, não esteticamente atraente e dão origem a produtos indesejados, possíveis alérgenos, impurezas, substâncias tóxicas, etc., devido à incompatibilidade.

Uma vez que a dose é para o tratamento de pacientes doentes, essas incompatibilidades nos produtos não podem ser aceitas e estas adicionam mais complicações para os pacientes.

Os inventores cuidadosamente seleccionaram os excipientes que incluíram os polímeros e surfactantes para o desenvolvimento de uma formulação. Um estudo completo foi realizado após a triagem dos excipientes em curta lista. As possíveis interacções entre os excipientes foram focalizadas e experimentos detalhados foram realizados.

Para citar alguns exemplos sobre a interacção aniónico-catiónica na forma de dosagem de creme os inventores propuseram algumas formulações de fusidato de sódio (ver tabelas 3 a 7), contendo goma xantana e quitosano, polímero de ácido acrílico e quitosano, lauril

sulfato de sódio e quitosano, docusato de sódio e quitosano e goma arábica e quitosano. Os resultados indicam claramente a ocorrência de interacções que foram muito visíveis e observando-se grumos em todo o sistema. O produto final também não estava esteticamente atraente, sem homogeneidade. A figura 1 anexa mostra claramente a interacção entre o quitosano e excipientes aniónicos inadequados. Com base nas observações e no completo conhecimento sobre os excipientes, os inventores chegaram a uma fórmula robusta, sem qualquer possibilidade de interacção.

TABELA 3

CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANO E GOMA XANTANA

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosano	0,25
3	Ácido láctico	0,1
4	Goma xantana	1,0
5	Álcool cetoestearílico	12,5
6	Vaselina branca	12,5
7	Polissorbato 80	2
8	Propilenoglicol	25
9	Ácido benzóico	0,2
10	Hidroxitolueno butilado	0,01
11	EDTA dissódico	0,1
12	Ácido nítrico 1 M	4,0
13	Hidrogénio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

TABELA 4

CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANO E POLÍMERO DE ÁCIDO

ACRÍLICO

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosano	0,25
3	Ácido láctico	0,1
4	Polímero de Ácido acrílico	1,0
5	Álcool cetoestearílico	12,5
6	Vaselina branca	12,5
7	Polissorbato 80	2
8	Propilenoglicol	25
9	Ácido benzóico	0,2
10	Hidroxitolueno butilado	0,01
11	EDTA dissódico	0,1
12	Ácido nítrico 1 M	4,0
13	Hidrogénio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

TABELA 5

CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANO E LAURIL SULFATO DE SÓDIO

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosano	0,25
3	Ácido láctico	0,1
4	Lauril Sulfato de sódio	1,0
5	Álcool cetoestearílico	12,5

6	Vaselina branca	12,5
7	Polissorbato 80	2
8	Propilenoglicol	25
9	Ácido benzóico	0,2
10	Hidroxitolueno butilado	0,01
11	EDTA dissódico	0,1
12	Ácido nítrico 1 M	4,0
13	Hidrogénio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

TABELA 6

CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANO E DOCUSATO DE SÓDIO

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosano	0,25
3	Ácido láctico	0,1
4	Docusato de sódio	1,0
5	Álcool cetoestearílico	12,5
6	Vaselina branca	12,5
7	Polissorbato 80	2
8	Propilenoglicol	25
9	Ácido benzóico	0,2
10	Hidroxitolueno butilado	0,01
11	EDTA dissódico	0,1
12	Ácido nítrico 1 M	4,0
13	Hidrogénio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

TABELA 7

CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANO E GOMA ARÁBICA

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosano	0,25
3	Ácido láctico	0,1
4	Goma Arábica	1,0
5	Álcool cetoestearílico	12,5
6	Vaselina branca	12,5
7	Polissorbato 80	2
8	Propilenoglicol	25
9	Ácido benzóico	0,2
10	Hidroxitolueno butilado	0,01
11	EDTA dissódico	0,1
12	Ácido nítrico 1 M	4,0
13	Hidrogénio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

Os produtos acima (tabelas 3 a 7) são exemplos de produtos que não formam cremes homogéneos, e produzem cremes não-homogéneos do tipo ilustrado na figura 1. Ainda, as proporções estabelecidas nestes exemplos são as únicas que um técnico no assunto pode usar com base no conhecimento disponível actualmente. Somente após de completos e extensos ensaios e erros foi possível chegar a certos tipos e proporções de excipientes.

Como já discutido anteriormente em uma terapia, o ácido fusídico proporciona alívio contra infecções bacterianas. No entanto, os aspectos, tais como, a protecção da pele, o sangramento no local, a mobilidade de

patogénicos de um local para outro, etc., não são abordados até agora em uma terapia de dose-única que inclui ácido fusídico gerado *in situ* a partir de fusidato de sódio.

Esta invenção presente com a sua aplicação de dose-única preenche esta lacuna através da incorporação de quitosano e atesta os benefícios exigidos de protecção da pele (por meio da propriedade formação de filme), parando o sangramento (por meio de propriedade de coagulação do sangue) e imobilização de microrganismos patogénicos (devido sua propriedade electrostática catiónica).

A adição do valor terapêutico pela incorporação de um excipiente funcional na forma de um quitosano, que é um biopolímero na matriz do creme é um subconjunto integrado dos seguintes atributos funcionais do biopolímero:

- formulação de um micro-filme na superfície da pele;
- coagulação sanguínea acelerada, em comparação com cremes que não contenham biopolímeros formadores de filme;
- imobilização electrostática de microrganismos da superfície devido à carga catiónica do biopolímero;
- melhora significativa da epitelização da pele ou regeneração que é de particular auxílio no dano da pele causado por infecções severas bem como feridas e queimaduras.

Os esforços inventivos envolvidos no desenvolvimento da tecnologia de base coberta pela incorporação de um biopolímero funcional em produtos de prescrição dermacêutica são:

- na identificação do valor complementar terapêutico que tal incorporação oferece;
- na identificação de assuntos relacionadas com a estabilidade físico-química do produto resultante da incorporação do biopolímero;

- fornecer um formato de dose-única em que a infecção bacteriana tenha sido identificada.

A importância de um tratamento de dose-única, particularmente, nos países subdesenvolvidos não pode ser subestimada. Na ausência do acesso a um médico clínico-geral na maior parte do sul da Ásia ou da África e, muito menos um especialista dermatológico, uma formulação de dose-única aumenta drasticamente as hipóteses de eliminar a raiz do problema de pele e ao mesmo tempo permitindo que a pele se regenere.

Durante as condições dermatológicas, terapias actualmente disponíveis não abordam as questões como proteger a pele, deter o sangramento, etc. A formulação única e inovadora da presente invenção trata das doenças da pele, tratando-as juntamente com o controle do sangramento superficial no local. É bem compreendido que, se o sangramento superficial for deixado sem tratamento, ele irá levar a infecções microbianas secundárias. A presente invenção vantajosamente proporciona uma solução para esta necessidade não atendida.

Além disso, com as pressões crescentes sobre os sistemas de apoio médico e à escassez ao atendente/ alto custo do mesmo, há uma necessidade emergente em todo o mundo para abordar as seguintes questões em tais casos:

- Espera demasiada dos pacientes para o tratamento;
- Longa permanência quando chegam ao hospital;
- Ter que voltar mais vezes do que eles precisam

Reducir o período de permanência é um problema fundamental a ser abordado na maioria dos casos. A presente invenção com a sua terapia de dose-única reduz o tempo total de tratamento de uma doença de pele significativamente grave.

**DETALHES DO CREME MEDICINAL DA PRESENTE INVENÇÃO E SEU PROCESSOS DE
FABRICAÇÃO**

Estes são fornecidos na forma de diferentes incorporações que descrevem o produto da presente invenção e seu processo de fabricação.

INCORPORAÇÃO PREFERIDA 1:

Um creme medicinal para o tratamento tópico de infecções bacterianas na pele, e para a cura de feridas relacionadas, em que o dito creme compreende um agente antibacteriano, fusidato de sódio e um biopolímero fornecido em uma base creme, dita base creme compreendendo pelo menos um de cada conservante, tensioactivos primário e secundário, um material ceroso, um co-solvente, um ácido e água, de preferência água purificada.

REALIZAÇÃO N°. 1

Um creme medicinal como divulgado na incorporação preferida nº. 1, em que o dito creme ainda compreende qualquer de um grupo composto por um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente quelante, um humectante, ou qualquer combinação destes.

REALIZAÇÃO N°. 2

Um novo creme dermacêutico como divulgado na incorporação preferida nº. 1 e na realização 1, onde:

- o dito ácido fusídico está presente em uma quantidade entre cerca de 0,1% p/p a cerca de 25% p/p, preferencialmente entre 0,5% p/p a cerca de 5% p/p, e mais preferivelmente cerca de 2,0% (p/p), e em que a quantidade do dito fusidato de sódio utilizado para formar in situ o dito ácido fusídico está na faixa entre cerca de 0,1% (p/p) a cerca de 25% (p/p), preferencialmente a partir de 0,5%

(p/p) a cerca de 5% (p/p) e mais preferivelmente cerca de 2,08% (p/p); e

- o dito biopolímero está na forma de quitosano, adicionado em uma quantidade entre cerca de 0,01% e cerca de 1%, em peso, de preferência de cerca de 0,01% p/p de cerca de 0,5% p/p e mais preferencialmente, cerca de 0,25% p/p,
- os ditos emulsionantess primários e secundários são seleccionados a partir de um grupo composto por álcool cetoestearílico, Cetomacrogol-1000, polissorbato-80, Span-80 e seus similares e adicionados em uma quantidade de cerca de 1% (p/p) a 20% (p/p);
- os ditos materiais cerosos são seleccionados a partir de um grupo composto por vaselina branca, parafina líquida, parafina sólida e similares, ou qualquer combinação destes, e adicionados em quantidades de cerca de 5% (p/p) a 30% (p/p);
- o dito o co-solvente é seleccionado a partir de um grupo composto por propilenoglicol, hexilenoglicol, polietilenoglicol-400, miristato de isopropila e similares, ou qualquer combinação dos mesmos, e adicionados em uma quantidade de cerca de 5% (p/p) a 50% (p/p);
- o dito o ácido é seleccionado a partir de um grupo composto por HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, ou qualquer combinação dos mesmos, e adicionado em uma quantidade de cerca de 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p);
- o dito conservante é seleccionado a partir de um grupo composto por metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potássio, ácido benzóico e similares, ou qualquer combinação dos mesmos, e adicionado em uma quantidade de cerca de 0,05% (p/p) a 0,5% (p/p);
- a dita a água é adicionada em quantidade na faixa de 20% (p/p) a 75% (p/p), de preferência de 30% (p/p) a 50% (p/p),

mais preferencialmente de 35% (p/p) a 45% (p/p), de preferência água purificada.

REALIZAÇÃO N°. 3

Um novo creme medicinal como divulgado na incorporação preferida nº. 1, e na realização nº. 2, compreendendo ainda um agente tamponante que é seleccionado a partir de um grupo composto por hidrogénio ortofosfato dissódico, hidrogénio ortofosfato de sódio e similares, ou qualquer combinação dos mesmos, e adicionado em um montante de cerca de 0,001% (p/p) a 1,00% (p/p).

REALIZAÇÃO N°. 4

Um novo creme medicinal como revelado na incorporação preferida nº. 1 e nas realizações nº. 2 e nº. 3, ainda compreendendo um antioxidante que é seleccionado de um grupo compreendendo hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado e similares, ou qualquer combinação destes e adicionado em quantidades de cerca de 0,001% (p/p) a 1% (p/p).

REALIZAÇÃO N°. 5

Um novo creme medicinal como revelado na incorporação preferida nº. 1 e nas realizações nº. 2 a nº. 4, compreendendo ainda um agente quelante que é seleccionado a partir de um grupo composto por EDTA dissódico e similares, ou qualquer combinação destes, e adicionado em um montante de cerca de 0,05% (p/p) a 1% (p/p).

REALIZAÇÃO N°. 6

Um novo creme medicinal como revelado na incorporação preferida nº. 1 e nas realizações nº. 2 a nº. 5, compreendendo ainda um humectante que é seleccionado a partir de um grupo composto por glicerina, sorbitol, propilenoglicol e similares, ou qualquer combinação dos mesmos, e adicionado em uma quantidade de cerca de 5% (p/p) para 50% (p/p).

INCORPORAÇÃO PREFERIDA 2:

Em uma incorporação preferida da presente invenção um processo de fabricação de um creme dermacêutico contendo ácido fusídico, dito processo compreendendo a etapa de utilização de fusidato de sódio como API de partida e convertendo-o *in situ* em ácido fusídico sob ambiente livre de oxigénio em uma base creme.

REALIZAÇÃO N°. 7

Em uma realização da presente invenção do processo de fabricação da composição é divulgada, onde a etapa de conversão do fusidato de sódio *in situ* em ácido fusídico na incorporação preferida n. 2 compreende as etapas de:

- a. aquecer a água purificada na faixa de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferencialmente, 30% (p/p) a 50% (p/p), mais preferivelmente de 35% (p/p) a 45% (p/p) em um recipiente da fase aquosa em 70°C a 80°C,
- b. adicionar ao dito recipiente da fase aquosa um conservante seleccionado a partir de um grupo composto por metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potássio, ácido benzóico e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, em uma quantidade de cerca de 0,05% (p/p) a 0,5% (p/p), de preferência 0,3% (p/p),

mais preferencialmente, de 0,2% (p/p) de preferência ácido benzóico,

c. misturar a mistura usando um agitador de 10 a 50 RPM, enquanto mantém a temperatura da mistura em 70°C a 80°C,

d. adicionar material ceroso seleccionado de um grupo composto por vaselina branca, parafina líquida, parafina sólida e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, em uma quantidade de cerca de 5% (p/p) a 20% (p/p), de preferência, 15% (p/p), mais preferencialmente, 12,5% (p/p), a um recipiente de fase oleosa e fundir a dita cera por aquecimento em 70°C a 80°C,

e. adicionar ao dito recipiente da fase oleosa um emulsionante primário, preferencialmente na forma de um surfactante não-iónico seleccionado de um grupo composto por álcool cetoestearílico, Cetomacrogol-1000, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, preferencialmente, álcool cetoestearílico em uma quantidade entre 1% (p/p) a 15% (p/p), de preferência, 15% (p/p), mais preferivelmente, 12,5% (p/p), e opcionalmente, um emulsionante secundário seleccionado de um grupo composto por polissorbato-80, Span-80 e similares, preferencialmente, polissorbato-80 em uma quantidade entre 1% (p/p) a 5% (p/p), mais preferivelmente, 2% (p/p) e misturar a mistura completamente, preferencialmente, usando um agitador a 10 a 50 RPM, enquanto mantém a temperatura da mistura em 70°C a 80°C,

f. transferir sob vácuo em uma faixa de -1000 a - 300 de mm de mercúrio e em 70°C a 80°C o conteúdo dos recipientes da fase aquosa e da fase oleosa a um recipiente de mistura e misturar a mistura completamente, preferencialmente, usando um agitador de 10 a 50 RPM para formar uma emulsão,

g. arrefecer a dita emulsão para 45°C, de preferência pela circulação de água gelada, preferivelmente, em 8°C a 15°C a

partir de uma torre de arrefecimento na camisa do recipiente de mistura,

h. em um recipiente do API adicionar um co-solvente seleccionado a partir de um grupo composto por propilenoglicol, hexilenoglicol, polietilenoglicol-400 e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, em uma quantidade entre 5% (p/p) a 40% (p/p), preferivelmente, 30% (p/p), mais preferencialmente, 25% (p/p), de preferência propilenoglicol, submetendo os conteúdos do dito recipiente do API a descarga de gás inerte, dito gás inerte sendo, preferencialmente, nitrogénio, e adicionar fusidato de sódio a mistura, dito fusidato de sódio adicionado em uma quantidade entre 0,1% (p/p) a cerca de 25% (p/p), de preferência, de cerca 0,5% (p/p) a cerca de 5% (p/p), mais preferencialmente, de cerca de 2,08% (p/p), e dissolvendo o dito fusidato de sódio na mistura,

i. ajustar o pH da mistura no recipiente do API, da etapa h, para abaixo de 2 pela adição de ácido, seleccionado a partir de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, de preferência, ácido nítrico em uma quantidade entre cerca de 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p), mais preferencialmente, 0,3% (p/p), mais preferivelmente, 0,25% (p/p),

j. transferir o conteúdo do dito recipiente do API, da etapa i, para o recipiente de mistura da etapa g com agitação contínua de 10 a 50 RPM e homogeneização da mistura a 1.000 a 3.000 RPM sob uma descarga de gás inerte e sob vácuo de -1.000 para -300 mm de mercúrio, dito gás inerte sendo preferencialmente nitrogénio,

k. em um recipiente separado adicionar um ácido seleccionado de um grupo composto por ácidos, tais como,

HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, de preferência, ácido láctico em uma quantidade entre cerca de 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p), mais preferencialmente, 0,3% (p/p), mais preferivelmente, 0,1% (p/p), e água purificada a partir de cerca de 0,1% (p/p) a 10% (p/p), preferencialmente 8% (p/p), mais preferivelmente 5% (p/p) para formar uma mistura e dissolver o dito polímero, quitosano em uma quantidade entre cerca de 0,01% a cerca de 1% em peso, de preferência, a partir de cerca de 0,01% (p/p) a cerca de 0,5% p/p e mais preferencialmente cerca de 0,25% p/p,

l. transferir o conteúdo da mistura do biopolímero da etapa k para o recipiente de mistura da etapa g com agitação contínua de 10 a 50 RPM e homogeneização da mistura a 1.000 a 3.000 RPM sob uma descarga de gás inerte e sob vácuo de -1.000 a -300 mm de mercúrio, dito gás inerte sendo preferencialmente nitrogénio,

m. arrefecimento do conteúdo do recipiente de mistura a 30°C a 37°C usando circulação de água gelada a partir de uma torre de arrefecimento de 8°C a 15°C em uma camisa do recipiente de mistura,

n. desligar o agitador e homogeneizador e remover a mistura do recipiente de mistura da etapa m para um recipiente de armazenamento.

REALIZAÇÃO N°. 8

Em uma realização da presente invenção, o co-solvente da etapa h da realização n. 7 acima também serve como um humectante. No entanto, em uma outra realização da invenção, um humectante adicional pode ser adicionado, selecionado de um grupo composto por glicerina, sorbitol, propilenoglicol e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, para formar um de cerca de 5% (p/p)

a 40% (p/p), de preferência de 30% (p/p), mais preferencialmente 25% (p/p).

REALIZAÇÃO N°. 9

Em uma outra realização da presente invenção o processo descrito na realização n. 8 incorpora ainda a adição de um agente quelante seleccionado a partir de um grupo composto por EDTA dissódico e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, para formar um de cerca de 0,01% (p/p) para 1% (p/p), de preferência de 0,5% (p/p), de preferência mais de 0,1% (p/p).

REALIZAÇÃO N°. 10

Ainda, em outra realização da presente invenção o processo descrito nas realizações n. 8 e n. 9 ainda incorporam um agente tamponante seleccionado a partir de um grupo composto por hidrogénio ortofosfato dissódico, hidrogénio ortofosfato de sódio e similares, a partir de cerca de 0,001% (p/p) a 1,00% (p/p), de preferência, 0,05% (p/p), mais preferencialmente 0,5% (p/p).

REALIZAÇÃO N°. 11

Ainda, em uma realização da presente invenção o processo descrito nas realizações n. 8 a n. 10 incorpora ainda um antioxidante seleccionado a partir de um grupo compreendendo hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado e similares a partir de cerca de 0,001% (p/p) a 5% (p/p), de preferência, 0,1% (p/p), preferivelmente 0,01% (p/p).

REALIZAÇÃO Nº. 12

Ainda, outro processo de fabricação da composição de acordo com as realizações preferidas é divulgado, o dito processo compreende as etapas de:

- a. aquecer a água purificada na faixa de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferencialmente, 30% (p/p) a 50% (p/p), mais preferivelmente de 35% (p/p) a 45% (p/p) em um recipiente da fase aquosa em 70°C a 80°C,
- b. adicionar ao dito recipiente da fase aquosa um conservante seleccionado a partir de um grupo composto por metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potássio, ácido benzóico e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, em uma quantidade de cerca de 0,05% (p/p) a 0,5% (p/p), de preferência 0,3% (p/p), mais preferencialmente, de 0,2% (p/p) de preferência ácido benzóico,
- c. adicionar ao dito recipiente de fase aquosa da etapa b, um agente quelante seleccionado a partir de um grupo composto por EDTA dissódico e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, em uma quantidade entre 0,01% (p/p) para 1% (p/p), de preferência de 0,5% (p/p), de preferência mais de 0,1% (p/p).
- d. adicionar ao dito recipiente de fase aquosa da etapa c, um agente tamponante seleccionado a partir de um grupo composto por hidrogénio ortofosfato dissódico, hidrogénio ortofosfato de sódio e similares, em uma quantidade entre 0,001% (p/p) a 1,00% (p/p), de preferência, 0,05% (p/p), mais preferencialmente 0,5% (p/p).
- e. misturar a mistura da etapa d utilizando um agitador a 10 a 50 RPM enquanto mantém a temperatura da mistura em 70°C a 80°C.
- f. adicionar material ceroso seleccionado de um grupo composto por vaselina branca, parafina líquida, parafina

sólida e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, em uma quantidade de cerca de 5% (p/p) a 20% (p/p), de preferência, 15% (p/p), mais preferencialmente, 12,5% (p/p), a um recipiente de fase oleosa e fundir a dita cera por aquecimento em 70°C a 80°C,

g. adicionar ao dito recipiente da fase oleosa da etapa f, um emulsionante primário, preferencialmente na forma de um surfactante não-iônico seleccionado de um grupo composto por álcool cetoestearílico, Cetomacrogol-1000, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, preferencialmente, álcool cetoestearílico em uma quantidade entre 1% (p/p) a 15% (p/p), de preferência, 15% (p/p), mais preferivelmente, 12,5% (p/p), e opcionalmente, um emulsionante secundário seleccionado de um grupo composto por polissorbato-80, Span-80 e similares, preferencialmente, polissorbato-80 em uma quantidade entre 1% (p/p) a 5% (p/p), mais preferivelmente, 2% (p/p) e misturar a mistura completamente, preferencialmente, usando um agitador a 10 a 50 RPM, enquanto mantém a temperatura da mistura em 75°C ± 5°C,

h. transferir sob vácuo em uma faixa de -1000 a - 300 de mm de mercúrio e em 75°C ± 5°C o conteúdo dos recipientes da fase aquosa e da fase oleosa a um recipiente de mistura e misturar a mistura completamente, preferencialmente, usando um agitador de 10 a 50 RPM para formar uma emulsão,

i. arrefecer a dita emulsão para 45°C, de preferência pela circulação de água gelada, preferivelmente, em 8°C a 15°C a partir de uma torre de arrefecimento na camisa do recipiente de mistura,

j. em um recipiente do API adicionar um co-solvente seleccionado a partir de um grupo composto por propilenoglicol, hexilenoglicol, polietilenoglicol-400 e similares, individualmente ou qualquer combinação dos

mesmos, em uma quantidade entre 5% (p/p) a 40% (p/p), preferivelmente, 30% (p/p), mais preferencialmente, 25% (p/p), de preferência propilenoglicol e dissolvendo um antioxidante seleccionado a partir de um grupo compreendendo hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado e similares, individualmente ou em qualquer combinação dos mesmos, em uma quantidade entre 0,001% (p/p) a 5% (p/p), de preferência, 0,1% (p/p), preferivelmente 0,01% (p/p), preferencialmente hidroxitolueno butilado em dito glicol por mistura contínua,

k. submetendo os conteúdos do dito recipiente do API a descarga de gás inerte, dito gás inerte sendo, preferencialmente, nitrogénio, e adicionar fusidato de sódio a mistura, o dito fusidato de sódio sendo adicionado em uma quantidade entre 0,1% (p/p) a cerca de 25% (p/p), de preferência, de cerca 0,5% (p/p) a cerca de 5% (p/p), mais preferencialmente, de cerca de 2,08% (p/p), e dissolvendo o dito fusidato de sódio na mistura,

l. ajustar o pH da mistura no recipiente do API, da etapa k, para abaixo de 2 pela adição de ácido, seleccionado a partir de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, de preferência, ácido nítrico em uma quantidade entre 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p), mais preferencialmente, 0,3% (p/p), mais preferivelmente, 0,25% (p/p),

m. transferir o conteúdo do dito recipiente do API, da etapa l, para o recipiente de mistura da etapa i com agitação contínua de 10 a 50 RPM e homogeneização da mistura a 1.000 a 3.000 RPM sob uma descarga de gás inerte e sob vácuo de -1.000 para -300 mm de mercúrio, dito gás inerte sendo preferencialmente nitrogénio,

n. em um recipiente separado adicionar um ácido seleccionado de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, de preferência, ácido láctico para formar um a partir de cerca de 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p), mais preferencialmente, 0,3% (p/p), mais preferivelmente, 0,1% (p/p), e água purificada a partir de cerca de 0,1% (p/p) a 10% (p/p), preferencialmente 8% (p/p), mais preferivelmente 5% (p/p) para formar uma mistura e dissolver o dito polímero, quitosano em uma quantidade entre cerca de 0,01% a cerca de 1% em peso, de preferência, a partir de cerca de 0,01% (p/p) a cerca de 0,5% p/p e mais preferencialmente cerca de 0,25% p/p,

o. transferir o conteúdo da mistura do biopolímero da etapa n para o recipiente de mistura da etapa i com agitação contínua de 10 a 50 RPM e homogeneização da mistura a 1.000 a 3.000 RPM sob uma descarga de gás inerte e sob vácuo de -1.000 a -300 mm de mercúrio, dito gás inerte sendo preferencialmente nitrogénio,

p. arrefecimento do conteúdo do recipiente de mistura da etapa o para 30°C a 37°C usando circulação de água gelada a partir de uma torre de arrefecimento de 8°C a 15°C em uma camisa do recipiente de mistura,

q. desligar o agitador e homogeneizador e remover a mistura do recipiente de mistura da etapa n para um recipiente de armazenamento.

O co-solvente da etapa j serve também como um humectante. No entanto, em uma realização da invenção, um humectante adicional pode ser adicionado, seleccionado de um grupo composto por glicerina, sorbitol, propilenoglicol e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, para formar um de cerca de 5% (p/p) a 40% (p/p), de

preferência de 30% (p/p), mais preferencialmente de 25% (p/p).

O creme obtido utilizando o processo da presente invenção é homogéneo e branco ao esbranquiçado em cor e viscoso em consistência. O pH do produto preparado utilizando o processo da presente invenção é de cerca de 3 a 6. Por outro lado, pomadas de fusidato de sódio que estão comercialmente disponíveis são gordurosas e não cosmeticamente elegantes.

É essencial que o ingrediente activo penetre a pele para a eficácia biodérmica ideal. O tamanho de partícula do ingrediente activo desempenha um papel importante aqui. É necessário que o ingrediente activo esteja disponível em uma forma dispersa finamente para que o produto seja eficaz. Também, este deverá ser alcançado em ambiente de pH seguro compatível com a pele (4,0 a 6,0). Para conseguir tudo isso, é essencial escolher veículos apropriados ou co-solventes para a dissolução ou dispersão da droga.

A análise granulométrica foi realizada no creme preparado usando o processo da presente invenção e em algumas amostras do produtos comercialmente disponíveis (amostras A, C, D, F, G e K). Os tamanhos de partículas máximo e mínimo, o tamanho de partícula médio, desvio padrão e o coeficiente de variação foram avaliados.

TABELA 8
ANÁLISE DE TAMANHO DE PARTÍCULAS

	Tamanho de partícula mínimo (μm)	Tamanho de partícula máximo (μm)	Tamanho de partícula médio (μm)	Desvio padrão	Coeficiente de variação
Present	2,33	16,30	10,01	3,982	0,397

e Invençã o					
A	7,23	39,58	18,09	9,251	0,511
C	6,07	32,69	14,11	6,692	0,474
D	9,8	27,52	18,48	4,98	0,269
F	7,93	19,90	14,82	4,033	0,272
G	7,29	29,48	15,25	6,065	0,398
K	5,75	32,63	16,80	8,112	0,483

Os resultados das análises de distribuição do tamanho de partícula indicam, na tabela 8, claramente a presença de ácido fusídico de tamanho de partícula fino no produto da presente invenção, o tamanho que é vantajosamente mais reduzido do que os produtos convencionais. Isto é atribuído ao fato de que o produto instantâneo é elaborado usando fusidato de sódio através da conversão *in situ* de fusidato de sódio ao ácido fusídico em uma forma dispersa finamente. Todos os parâmetros medidos são melhores do que os encontrados para os cremes comercialmente disponíveis contendo ácido fusídico. Essa é outra vantagem clara do produto divulgado aqui sobre os produtos disponíveis no mercado.

O produto da presente invenção é eficaz devido à pronunciada actividade antibacteriana do ácido fusídico regenerado que está disponível em tamanho de partícula reduzido do que em produtos convencionais, e em uma forma finamente dispersada.

A Requerente seleccionou diferentes co-solventes, tais como, propilenoglicol, hexilenoglicol, polietilenoglicol-400 e similares, e fusidato de sódio dissolvido em um dos co-solventes acima variando de cerca de 5% (p/p) a 40% (p/p) sob purga de gás inerte e sob

vácuo, e convertido em ácido fusídico *in situ* por adição de um ácido, tal como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares de cerca de 0,005% (p/p) para cerca de 0,5% (p/p) sob agitação e obtido o ácido fusídico na forma mais estabilizado e em solução, o que torna nosso produto final em uma base creme que penetra facilmente a pele e altamente eficaz, e também altamente dermo-compatível por ter um pH de cerca de 3,0 a cerca de 6,0.

A estabilidade do produto é confirmada pelos estudos de estabilidade realizados por 6 meses conforme directrizes ICH e uma comparação dos estudos de estresse feitos para produtos "in-house" com aquelas amostras de produtos comparáveis comercialmente disponíveis.

DADOS EXPERIMENTAIS

Experiências da estabilidade do API foram realizadas (ver tabelas 10 a 15) utilizando o produto da presente invenção e produtos disponíveis no mercado actualmente. Os testes foram realizados para observar (ou medir como apropriado) a aparência física do produto, o valor de pH e ensaio do API por um período de tempo. Os testes também foram realizados para avaliar a estabilidade submetendo o produto a estudos de estresse, tais como, teste de autoclave e teste de degradação oxidativa. Adicionalmente, Estudos de inibição da zona antimicrobiana *in vitro*, tais como estudos de coagulação sanguínea e cicatrização de feridas de queimaduras foram também realizados por um período de tempo. Cada grama do produto da presente invenção usado para os testes contém fusidato de sódio como princípio activo em uma quantidade necessária para produzir ácido fusídico 2% (p/p) no produto acabado.

O produto usado para os testes de estudos de estabilidade, autoclave e degradação oxidativa apresentou

aproximadamente 10% extra do API (excesso). O produto da presente invenção utilizado para os estudos continha creme de ácido fusídico preparado usando fusidato de sódio como matéria-prima. O produto foi embalado em bisnaga de alumínio e cada grama do produto contendo 20,8 mg de fusidato de sódio (em conformidade com a (FB)), que é equivalente a 20 mg de ácido fusídico (conforme (FB)). Os detalhes da análise dos produtos comparáveis disponíveis no mercado (cremes de ácido fusídico) são fornecidos nas tabelas 14 e 15 conforme o caso.

É evidente a partir de tabelas de 10 a 12 que em todos os aspectos, o valor de pH, a aparência física e estabilidade, o produto da presente invenção é muito bom.

A tabela 13 fornece dados de referência para as amostras A-I, que foram tomadas a partir de cremes disponíveis no mercado de ácido fusídico e utilizados para análise.

A presente invenção será ainda elucidada com referência ao exemplo seguinte contendo a composição e os dados dos estudos de estabilidade, que não tem, no entanto, a intenção de limitar a invenção de qualquer maneira.

A composição do creme final é mostrada na tabela 9 abaixo.

EXEMPLO: TABELA 9 – CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO (EQUIVALENTE A FUSIDATO DE SÓDIO 2,08% P/P) + QUITOSANO 0,25% (P/P)

Nº. da amostra	Ingredientes	Especificação	Quantidade para 350 Kg	% (p/p)
1	Fusidato de Sódio (equivalente para preparar ácido fusídico 2%)	FB	7,280 Kg	2,08

2	Quitosano	USP/NF	0,875 Kg	0,25
3	Ácido láctico	IP	0,350 Kg	0,1
4	Álcool cetoestearílico	IP	43,75 Kg	12,5
5	Vaselina branca	IP	43,75 Kg	12,5
6	Polissorbato-80	IP	7,0 Kg	2
7	Propilenoglicol	IP	87,5 Kg	25
8	Ácido benzóico	IP	0,700	0,2
9	Hidroxitolueno butilado	IP	0,035	0,01
10	EDTA dissódico	IP	0,035	0,1
11	Solução 1 M de ácido nítrico	IP	14,0 l	4
12	Hidrogénio ortofosfato dissódico	IP	1,75 Kg	0,5
13	Água purificada	IP	142,7	40,77

PRODUTO: CREME CONTENDO FUSIDATO DE SÓDIO

EMBALAGEM: Bisnaga de Alumínio

Composição: Cada grama contém: fusidato de sódio (FB) equivalente ao ácido fusídico (FB) 2%

TABELA 10: TESTE DE DESCRIÇÃO, Nº. DO LOTE SCC-41

Parâmetro Medido: Aparência física

Melhor valor do parâmetro medido: Creme homogéneo do branco ao viscoso esbranquiçado;

Método de Medição: Observação a olho nu.

Condições	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	6º mês
40°C	Creme homogéneo do branco ao viscoso esbranquiçado	mesmo	mesmo	mesmo	mesmo
75% UR		que o inicia	que o inicia	que o inicia	que o inicia

30°C 65% UR	---	Ok	Ok	Ok	Ok
25°C 60% UR	---	Ok	Ok	Ok	Ok
Ciclo de temperatur a	---	Ok	---	---	---
Congelar - descongela r	---	Ok	---	---	---

TABELA 11: TESTE DO pH, N°. DO LOTE SCC-41

Parâmetro Medido: pH; Limites do parâmetro medido: 3-6

Método de Medição: Medidor de pH Digital

Condições	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	6° mês
40°C 75% UR	4,32	4,31	4,31	4,30	4,29
30°C 65% UR	---	4,32	4,31	4,30	4,30
25°C 60% UR	---	4,32	4,32	4,31	4,30
Ciclo de temperatura	---	4,28	---	---	---
Congelar - descongelar	---	4,29	---	---	---

TABELA 12: TESTE DE ENSAIO (%), N°. DO LOTE SCC-41

Parâmetro Medido: Ensaio (%); Limites do parâmetro medido:

90-110

Método de Medição: Método HPLC

Condições	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	6º mês
40°C 75% UR	109,10	108,86	108,66	108,21	108,05
30°C 65% UR	---	108,73	108,71	108,58	108,31
25°C 60% UR	---	108,89	108,75	108,64	108,45
Ciclo de temperatura	---	108,13	---	---	---
Congelar - descongelar	---	108,22	---	---	---

TABELA 13

Número da amostra	Data do Mfg.	Data do Exp.
Presente invenção	Outubro 2009	Setembro 2011
Amostra A	Agosto 2009	Julho 2011
Amostra B	Agosto 2009	Julho 2011
Amostra C	Julho 2009	Junho 2011
Amostra D	Julho 2009	Junho 2011
Amostra E	Agosto 2009	Julho 2011
Amostra F	Agosto 2009	Julho 2011
Amostra G	Agosto 2009	Julho 2011

Amostra H	Julho 2009	Junho 2011
Amostra I	Dezembro 2009	Novembro 2011

TABELA 14: TESTE DA ANÁLISE DE AUTOCLAVE (%)

Parâmetro Medido: Ensaio (%); Limites do parâmetro medido:
90-110%

Método de Medição: Método HPLC

Nº. da amostr a	Nome dos produto s e detalhe s	Análise I (%)			Análise II (%)			Diminuiçã o média das Análises I & Análise II
		Inicia l	Após Autoclav e	Diminuiçã o em %	Início	Após Autoclav e	Diminuiçã o em %	
1	Present e Invençã o	110,4 7	104,6 1	5,86	110,6 2	104,8 6	5,76	5,81
2	Amostra A	101,8 1	91,79	10,02	100,9 3	91,65	9,28	9,65
3	Amostra B	92,69	83,54	9,15	91,13	83,08	8,05	8,6
4	Amostra C	110,4 7	98,56	11,91	110,2	99,21	10,99	11,45
5	Amostra D	101,3	94,84	6,46	102,1 3	94,65	7,48	6,97
6	Amostra E	100,9 9	94,51	6,48	100,2 1	93,51	6,70	6,59
7	Amostra F	96,33	84,15	12,18	95,88	85,12	10,76	11,47
8	Amostra G	104,7 5	93,19	11,56	103,2 5	93,12	10,13	10,84

9	Amostra H	101,2 6	88,35	12,91	100,8 6	87,98	12,88	12,89
10	Amostra I	101,5 8	87,06	14,52	100,6 1	88,01	12,6	13,56

TABELA 15: TESTE DA ANÁLISE DE DEGRADAÇÃO OXIDATIVA (%)

Parâmetro Medido: Ensaio (%) ;

Limites do parâmetro medido: NA

Método de Medição: Método HPLC

Nº. da amostra	Nome dos produtos e detalhes	Análises (%)		
		Inicial	Após Oxidação	Degradação em (%)
1	Presente invenção	110,47	106,75	3,72
2	Amostra A	101,81	95,63	6,18
3	Amostra B	92,69	83,15	9,54
4	Amostra C	110,47	101,93	8,54
5	Amostra D	101,3	93,25	8,05
6	Amostra E	100,99	95,47	5,52
7	Amostra F	96,33	90,70	5,63
8	Amostra G	104,75	96,46	8,29
9	Amostra H	101,26	94,53	6,73
10	Amostra I	101,58	88,92	12,66

A inferência da tabela 14: Os resultados do ensaio da Análise de Autoclave (121°C aplicado por 15 minutos) indicam que as amostras comercialmente disponíveis de creme de ácido fusídico (amostras nºs. 2 a 10) mostram maior diminuição percentual no conteúdo do ingrediente activo (API) do que para o produto da presente invenção (amostra nº. 1).

A inferência da tabela 15: Os resultados acima do ensaio da Análise de Degradção Oxidativa (30% de uma solução de peróxido de hidrogénio ao longo de um período de 12 horas) indicam que várias amostras comerciais do creme

de ácido fusídico (amostras nºs. 2 a 10) mostram uma degradação significante do API (indicado pela diminuição da percentagem no conteúdo do API) do que para o produto da presente invenção (amostra nº. 1).

A partir dos dados acima, é evidente que o produto da presente invenção é bastante estável em condições ambientais e também a temperatura elevada e condições de umidade de armazenamento. Também os estudos de autoclave e estudos de degradação oxidativa confirmam ainda mais a estabilidade do produto. Esta é uma grande vantagem sobre os cremes de ácido fusídico actualmente disponíveis. A estabilidade do produto é ainda apurado pela previsão de vida de prateleira da formulação utilizando o gráfico de Arrhenius da degradação empregando o software Nova-LIMS.

A actividade microbiana/antibactericida do produto é confirmado pelos estudos de inibição da zona antimicrobiana *in vitro* para o produto contra *Staphylococcus aureus*. Os detalhes dos estudos são detalhados abaixo na tabela 16.

TABELA 16

Nº. da amostra	Amostra	Dose	Zona da faixa de diâmetro (mm)	Inferência
1	Padrão de referência (ácido fusídico)	10 mcg	21 - 33	Sensível
		20 mcg	20 - 30	Sensível
		50 mcg	25 - 32	Sensível
2	Controlo positivo (Penicilina G)	10 unidades	21 - 27	Resistente
3	Controlo negativo (DMSO 1%)	NA	NIL	NIL

4	Amostra (Substância teste) (produto da presente invenção 2%)	10 mcg	21 - 23	Sensível
		20 mcg	24 - 26	Sensível
		50 mcg	21 - 24	Sensível

A partir dos dados acima, é evidente que o produto tem actividade antimicrobiana/ antibacteriana adequada para o tratamento de infecções bacterianas primárias e secundárias.

Uma comparação da tabela 9 com as tabelas 3 a 7 ilustrarão a diferença nos produtos que seria baseado nos desenhos de drogas convencionais e a abordagem inovadora adoptada na presente invenção.

MÉTODO DE APLICAÇÃO DO CREME:

O creme é aplicado após a limpeza completa e secagem da área afectada. O creme deve ser aplicado suficientemente para cobrir a pele afectada e a área circundante. O creme deve ser aplicado de 2 a 4 vezes ao dia, dependendo das condições da pele pelo período completo de tratamento, mesmo que os sintomas tenham melhorado.

EXPERIMENTOS:

Experimentos foram realizados com o creme em laboratório, bem como utilizando modelos de animais adequados infligidos com ferimentos por excisão. Quatro aspectos foram testados - contracção da ferida, epitelização, o tempo de coagulação do sangue e a formação de filme. Estes aspectos, juntos, sugerem que os microrganismos foram imobilizados, dessa forma levando a cura eficaz das feridas.

A. CONTRAÇÃO DA FERIDA:

A actividade de cura da excisão do creme da presente invenção foi determinada através de testes em animais. Uma excisão de 2,5 cm de diâmetro foi infligida cortando-se toda a espessura da pele. O total de contracção da ferida observado ao longo de um período indicou que o creme da presente invenção proporciona melhoria significativa da contracção da ferida do que a alcançada pela aplicação de um creme convencional.

B. PERÍODO DE EPITELIZAÇÃO:

A epitelização da ferida ocorreu em um menor número de dias utilizando o creme da presente invenção em relação aos dias esperados para epitelização usando creme convencional. Portanto, um benefício do creme da presente invenção é que ele facilita a rápida epitelização da pele do que através do uso de cremes convencionais.

C. COAGULAÇÃO SANGUÍNEA:

O tempo de coagulação do sangue foi observado em ambos os grupos de animais, grupo controle sem tratamento e o grupo de teste dos animais tratados com o produto da presente invenção. A diminuição estatisticamente significativa no tempo de coagulação do sangue nos animais do grupo tratado foi observada quando comparada com a dos animais do grupo controle. A redução percentual média de 35 a 45% foi observada para o tempo de coagulação do sangue usando o produto da presente invenção.

PROPRIEDADES DE FORMAÇÃO DE FILME:

É evidente a partir figura 1 que o quitosano não perde sua propriedade de formação de filme na presença dos

excipientes utilizados nas preparações de creme na presente invenção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

É evidente que as propriedades do quitosano, quando utilizada em formulações contendo os excipientes utilizados na actual invenção não estão comprometidas. Isto foi conseguido através de uma cuidadosa selecção dos excipientes. Por exemplo, nossos experimentos mostram que excipientes amplamente utilizados, tais como, goma xantana ou carbómero precipitam em combinação com quitosano, devido às interacções catiônicas e aniónicas.

O impacto terapêutico, como observado a partir da experimentação animal, da adição de quitosano ao fusidato de sódio é mostrado na tabela a seguir, considerando diferentes aspectos da cura terapêutica de uma condição de pele comprometida:

TABELA 17

Aspecto terapêutico	Cremes existentes	Produtos da Presente Invenção
1. Tempo de coagulação sanguínea	Nenhum reivindicado explicitamente	Redução estatisticamente significante no tempo de coagulação como evidenciado pelos testes de animais pré-clínicos.
2. Imobilização de microrganismos	Nenhum reivindicado explicitamente	Espera-se imobilizar os microrganismos da superfície por causa da carga catiônica do quitosano.
3. Suporte de crescimento epidérmico	Nenhum reivindicado explicitamente	Sabe-se que o quitosano possui propriedades que tem acção complementar

		significante no crescimento epidérmico. Este aspecto funcional do quitosano é preservado no produto da presente invenção.
4. Formador de micro-filme	Nenhum reivindicado explicitamente	Sim (ver figura 2)
5. Efeito medicinal geral da cicatrização da ferida	Padrão de acordo com os produtos existentes	Fornece propriedades superiores de cura.

TABELA 18: PROPRIEDADES DE CURA DA FERIDA DA PRESENTE INVENÇÃO

Critério de Medição	Grupos	Média \pm SE (dias)	Valor P	Estatística significativa
Período de Epitelização	Controlo	21,75 \pm 0,25	---	---
	Presente Invenção	17,25 \pm 1,5	0,042	Significante
% de contracção da ferida (média \pm SEM) no 4º dia após a infiltração	Controlo	0,028 \pm 3,76	---	---
	Presente Invenção	34,03 \pm 5,66	0,004	Significante

% de contracção da ferida (média ± SEM) no 8º dia após a inflicção	Controlo	15,63 ± 4,24	---	---
	Presente Invenção	53,4 ± 3,9	0,0001	Significante
% de contracção da ferida (média ± SEM) no 12º dia após a inflicção	Controlo	23,4 ± 3,44	---	---
	Presente Invenção	71,6 ± 7,67	0,0001	Significante
% de contracção da ferida (média ± SEM) no 12º dia após a inflicção	Controlo	58,1 ± 8,4	---	---
	Presente Invenção	92,4 ± 7,5	0,0001	Significante

Estudos da cura de feridas foram realizados em animais e usando o creme da presente invenção. Os resultados foram incorporados na tabela 18.

É evidente que a capacidade de formar filme do quitosano incorporada no creme permite um melhor acesso do agente antibacteriano, fusidato de sódio, a área infectada e resulta em um melhor funcionamento desse API.

A eficácia terapêutica do creme aplicado topicamente da presente invenção é devido à actividade antibacteriana acentuada do fusidato de sódio contra os organismos responsáveis pelas infecções de pele, a capacidade única dos activos de penetrar na pele intacta e cicatrização de feridas e propriedades suavizantes do quitosano.

É evidente a partir da tabela 18 que a habilidade do creme da presente invenção um nível estatisticamente significante da epitelização bem como contracção da ferida é surpreendente maior que as terapias disponíveis actualmente.

É evidente a partir da discussão anterior que a presente invenção oferece as seguintes vantagens e aspectos exclusivos face às composições dermacêuticas disponíveis actualmente para infecções bacterianas e cura de feridas da pele:

1. O creme da presente invenção incorpora um biopolímero compatível com a pele na forma de quitosano proporcionando melhor resultados terapêuticos. Isto é evidente a partir do tempo de coagulação sanguínea reduzido, aumento do efeito epitelial, alívio mais rápido da infecção, inflamação e contracção da ferida.
2. O creme da presente invenção incorpora um biopolímero, sem comprometer a estabilidade da matriz do creme e sem prejudicar o funcionamento dos conhecidos ingredientes farmacêuticos activos. Isto foi conseguido através de uma cuidadosa selecção dos excipientes funcionais para contornar os aspectos indesejáveis da estabilidade físico-química/ compatibilidade e biolibertação.
3. O creme da presente invenção provê um sistema integrado de dose única ou uma terapia de dose-única até então indisponíveis em formulações de prescrição dermacêutica.
4. O novo creme da presente invenção é adequadamente estável/ eficaz em condições ambiente e não necessita de controlo de temperatura especial durante o transporte/ armazenamento - por conseguinte, conquistando um longo caminho para atingir estes objectivos sociais.

De acordo com uma outra realização da presente invenção, também se fornece um processo para o tratamento

de infecções bacterianas da pele e cura de feridas envolvendo o contacto com a pele humana com a composição acima divulgada.

REIVINDICAÇÕES

1. Creme medicinal para tratamento tópico de infecções bacterianas e para a cura de feridas, o dito creme compreende ácido fusídico e um biopolímero, preferencialmente quitosano, **caracterizado por** o dito ácido fusídico ser preparado *in situ* sob ambiente livre de oxigénio utilizando fusidato de sódio, em que o dito creme compreende ácido fusídico preparado *in situ* pela conversão do fusidato de sódio e um biopolímero fornecido em uma base creme, a dita base creme compreendendo pelo menos um de cada emulsionante primário e secundário, um material ceroso, um co-solvente, um ácido e água.

2. Creme medicinal de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** o dito creme compreender um conservante, um ácido, um co-solvente, um emulsionante e um material ceroso junto com água, preferencialmente água purificada.

3. Creme medicinal, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender:

- o dito ácido fusídico presente em uma quantidade de cerca de 0,1% (p/p) a cerca de 25% (p/p), de preferência, de cerca de 0,5% (p/p) a cerca de 5% (p/p) e mais preferencialmente cerca de 2,00% (p/p), e em que a quantidade do dito fusidato de sódio usado para formar *in situ* o dito ácido fusídico estar na faixa de cerca de 0,1% (p/p) a cerca de 25% (p/p), preferivelmente de cerca de 0,5% (p/p) a cerca de 5,0% (p/p) e mais preferencialmente cerca de 2,08% (p/p), e

- o dito biopolímero na forma de quitosano, adicionado em uma quantidade entre cerca de 0,01% (p/p) e cerca de 1% (p/p), de preferência de cerca de 0,01% p/p a cerca de 0,5% p/p e mais preferencialmente, cerca de 0,25% p/p,

- os ditos emulsionantes primários e secundários seleccionados a partir de um grupo composto por álcool cetoestearílico, Cetomacrogol-1000, polissorbato-80, Span-80 e seus similares e adicionados em uma quantidade de cerca de 1% (p/p) a 20% (p/p);
- os ditos materiais cerosos seleccionados a partir de um grupo composto por vaselina branca, parafina líquida, parafina sólida e similares, ou combinação dos mesmos, e adicionados em quantidades de cerca de 5% (p/p) a 30% (p/p);
- o dito o co-solvente seleccionado a partir de um grupo composto por propilenoglicol, hexilenoglicol, polietilenoglicol-400 e similares, ou combinação dos mesmos, e adicionados em uma quantidade de cerca de 5% (p/p) a 50% (p/p);
- o dito o ácido seleccionado a partir de um grupo composto por HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, ou combinação dos mesmos, e adicionado em uma quantidade de cerca de 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p);
- o dito conservante seleccionado a partir de um grupo composto por metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potássio, ácido benzóico e similares, ou combinação dos mesmos, e adicionado em uma quantidade de cerca de 0,05% (p/p) a 0,5% (p/p);
- a dita água adicionada em quantidade na faixa de 20% (p/p) a 75% (p/p), de preferência de 30% (p/p) a 50% (p/p), mais preferencialmente de 35% (p/p) a 45% (p/p), de preferência água purificada.

4. Creme medicinal, de acordo com as reivindicações 1 e 3, **caracterizado por** compreender ainda um agente tamponante seleccionado de um grupo composto por hidrogénio ortofosfato dissódico, hidrogénio ortofosfato de

sódio e similares, ou combinação dos mesmos, e adicionado em um montante de cerca de 0,001% (p/p) a 1,00% (p/p).

5. Creme medicinal, de acordo com as reivindicações 1, 3 e 4, **caracterizado por** compreender ainda um antioxidante seleccionado de um grupo compreendendo hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado e similares, ou combinação destes e adicionado em quantidades de cerca de 0,001% (p/p) a 1% (p/p).

6. Creme medicinal, de acordo com as reivindicações 1 e 3 a 5, **caracterizado por** compreender ainda um agente quelante seleccionado a partir de um grupo composto por EDTA dissódico e similares, ou combinação destes, e adicionado em um montante de cerca de 0,05% (p/p) a 1% (p/p).

7. Creme medicinal, de acordo com as reivindicações 1 e 3 a 6, **caracterizado por** compreender ainda um humectante seleccionado a partir de um grupo composto por glicerina, sorbitol, propilenoglicol e similares, ou combinação dos mesmos, e adicionado em uma quantidade de cerca de 5% (p/p) para 50% (p/p).

8. Processo de fabricação de um creme de ácido fusídico contendo quitosano, **caracterizado por** compreender a etapa de utilização do fusidato de sódio como matéria-prima do ingrediente farmacêutico activo e convertendo o dito fusidato de sódio *in situ* em ácido fusídico sob ambiente livre de oxigénio em uma base creme.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** a etapa de utilização de fusidato de sódio como ingrediente farmacêutico activo e convertendo do fusidato de sódio *in situ* em ácido fusídico em ambiente livre de oxigénio em uma base creme compreender as etapas de:

- a. aquecer a água purificada na faixa de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferencialmente, 30% (p/p) a 50% (p/p), mais preferivelmente de 35% (p/p) a 45% (p/p) em um recipiente da fase aquosa em 70°C a 80°C,
- b. adicionar ao dito recipiente da fase aquosa um conservante seleccionado a partir de um grupo composto por metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potássio, ácido benzóico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, em uma quantidade de cerca de 0,05% (p/p) a 0,5% (p/p), de preferência 0,3% (p/p), mais preferencialmente, de 0,2% (p/p) de preferência ácido benzóico,
- c. misturar a mistura usando um agitador de 10 a 50 RPM, enquanto mantém a temperatura da mistura em 70°C a 80°C,
- d. adicionar materiais cerosos seleccionados de um grupo composto por vaselina branca, parafina líquida, parafina sólida e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, em uma quantidade de cerca de 5% (p/p) a 20% (p/p), de preferência, 15% (p/p), mais preferencialmente, 12,5% (p/p), a um recipiente de fase oleosa e fundir a dita cera por aquecimento em 70°C a 80°C,
- e. adicionar ao dito recipiente da fase oleosa um emulsionante primário, preferencialmente na forma de um surfactante não-iônico seleccionado de um grupo composto por álcool cetoestearílico, Cetomacrogol-1000, individualmente ou combinação dos mesmos, preferencialmente, álcool cetoestearílico em uma quantidade entre 1% (p/p) a 15% (p/p), de preferência, 15% (p/p), mais preferivelmente, 12,5% (p/p), e opcionalmente, um emulsionante secundário seleccionado de um grupo composto por polissorbato-80, Span-80 e similares, preferencialmente, polissorbato-80 em uma quantidade entre 1% (p/p) a 5% (p/p), mais preferivelmente, 2% (p/p) e

misturar a mistura completamente, preferencialmente, usando um agitador a 10 a 50 RPM, enquanto mantém a temperatura da mistura em 70°C a 80°C,

f. transferir sob vácuo em uma faixa de -1000 a -300 de mm de mercúrio e em 70°C a 80°C o conteúdo dos recipientes da fase aquosa e da fase oleosa a um recipiente de mistura e misturar a mistura completamente, preferencialmente, usando um agitador de 10 a 50 RPM para formar uma emulsão,

g. arrefecer a dita emulsão para 45°C, de preferência pela circulação de água gelada, preferivelmente, em 8°C a 15°C a partir de uma torre de arrefecimento na camisa do recipiente de mistura,

h. em um recipiente do API adicionar um co-solvente seleccionado a partir de um grupo composto por propilenoglicol, hexilenoglicol, polietilenoglicol-400 e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, em uma quantidade entre 5% (p/p) a 40% (p/p), preferivelmente, 30% (p/p), mais preferencialmente, 25% (p/p), de preferência propilenoglicol, submetendo os conteúdos do dito recipiente do API a descarga de gás inerte, dito gás inerte sendo, preferencialmente, nitrogénio, e adicionar fusidato de sódio a mistura, dito fusidato de sódio adicionado em uma quantidade entre 0,1% (p/p) a cerca de 25% (p/p), de preferência, de cerca 0,5% (p/p) a cerca de 5% (p/p), mais preferencialmente, de cerca de 2,08% (p/p), e dissolvendo o dito fusidato de sódio na mistura,

i. ajustar o pH da mistura no recipiente do API, da etapa h, para abaixo de 2 pela adição de ácido, seleccionado a partir de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, de preferência, ácido nítrico em uma quantidade entre cerca de 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p), mais

preferencialmente, 0,3% (p/p), mais preferivelmente, 0,25% (p/p),

j. transferir o conteúdo do dito recipiente do API, da etapa i, para o recipiente de mistura da etapa g com agitação contínua de 10 a 50 RPM e homogeneização da mistura a 1.000 a 3.000 RPM sob uma descarga de gás inerte e sob vácuo de -1.000 para -300 mm de mercúrio, dito gás inerte sendo preferencialmente nitrogénio,

k. em um recipiente separado adicionar um ácido seleccionado de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, de preferência, ácido láctico em uma quantidade entre cerca de 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p), mais preferencialmente, 0,3% (p/p), mais preferivelmente, 0,1% (p/p), e água purificada a partir de cerca de 0,1% (p/p) a 10% (p/p), preferencialmente 8% (p/p), mais preferivelmente 5% (p/p) para formar uma mistura e dissolver o dito polímero, quitosano em uma quantidade entre cerca de 0,01% a cerca de 1% em peso, de preferência, a partir de cerca de 0,01% (p/p) a cerca de 0,5% p/p e mais preferencialmente cerca de 0,25% p/p,

l. transferir o conteúdo da mistura do biopolímero da etapa k para o recipiente de mistura da etapa g com agitação contínua de 10 a 50 RPM e homogeneização da mistura a 1.000 a 3.000 RPM sob uma descarga de gás inerte e sob vácuo de -1.000 a -300 mm de mercúrio, dito gás inerte sendo preferencialmente nitrogénio,

m. arrefecimento do conteúdo do recipiente de mistura a 30°C a 37°C usando circulação de água gelada a partir de uma torre de arrefecimento de 8°C a 15°C em uma camisa do recipiente de mistura,

n. desligar o agitador e homogeneizador e remover a mistura do recipiente de mistura da etapa m para um recipiente de armazenamento.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado por** o humectante ainda ser adicionado ao recipiente de mistura da etapa a, na reivindicação 9, dito humectante sendo seleccionado a partir de um grupo composto por glicerina, sorbitol, propilenoglicol, e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, para formar uma de cerca de 5% (p/p) a 40% (p/p), de preferência 30% (p/p), mais preferencialmente 25% (p/p).

11. Processo, de acordo com as reivindicações 9 e 10, **caracterizado por** um agente quelante ser adicionado à etapa a, da reivindicação 9, dito agente quelante sendo seleccionado a partir de um grupo composto por EDTA dissódico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, para formar uma proporção de cerca de 0,01% (p/p) a 1% (p/p), de preferência 0,5% (p/p), mais preferencialmente 0,1% (p/p).

12. Processo, de acordo com as reivindicações 9, 10 e 11, **caracterizado por** o agente tamponante ser adicionado a etapa a da reivindicação 9, dito agente tamponante ser seleccionado a partir de um grupo composto por hidrogénio ortofosfato dissódico, hidrogénio ortofosfato de sódio e similares de cerca de 0,001% (p/p) a 1,00% (p/p), de preferência 0,05% (p/p), mais preferencialmente 0,5% (p/p).

13. Processo, de acordo com as reivindicações 9 1 12, **caracterizado por** compreender ainda a adição de antioxidantes a etapa h, da reivindicação 9, dito antioxidante sendo seleccionado a partir de um grupo composto por hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado e similares de cerca de 0,001% (p/p) a 5% (p/p),

de preferência 0,1% (p/p), mais preferencialmente 0,01% (p/p).

14. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** a etapa de utilização de fusidato de sódio como ingrediente farmacêutico activo e convertendo o dito fusidato de sódio *in situ* em ácido fusídico em ambiente livre de oxigénio em uma base creme compreender as etapas de:

- a. aquecer a água purificada na faixa de 20% (p/p) a 75% (p/p), preferencialmente, 30% (p/p) a 50% (p/p), mais preferivelmente de 35% (p/p) a 45% (p/p) em um recipiente da fase aquosa em 70°C a 80°C,
- b. adicionar ao dito recipiente da fase aquosa um conservante seleccionado a partir de um grupo composto por metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potássio, ácido benzóico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, em uma quantidade de cerca de 0,05% (p/p) a 0,5% (p/p), de preferência 0,3% (p/p), mais preferencialmente, de 0,2% (p/p) de preferência ácido benzóico,
- c. adicionar ao dito recipiente de fase aquosa da etapa b, um agente quelante seleccionado a partir de um grupo composto por EDTA dissódico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, em uma quantidade entre 0,01% (p/p) para 1% (p/p), de preferência de 0,5% (p/p), de preferência mais de 0,1% (p/p).
- d. adicionar ao dito recipiente de fase aquosa da etapa c, um agente tamponante seleccionado a partir de um grupo composto por hidrogénio ortofosfato dissódico, hidrogénio ortofosfato de sódio e similares, em uma quantidade entre 0,001% (p/p) a 1,00% (p/p), de preferência, 0,05% (p/p), mais preferencialmente 0,5% (p/p).

- e. misturar a mistura da etapa d utilizando um agitador a 10 a 50 RPM enquanto mantém a temperatura da mistura em 70°C a 80°C.
- f. adicionar materiais cerosos seleccionados de um grupo composto por vaselina branca, parafina líquida, parafina sólida e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, em uma quantidade de cerca de 5% (p/p) a 20% (p/p), de preferência, 15% (p/p), mais preferencialmente, 12,5% (p/p), a um recipiente de fase oleosa e fundir a dita cera por aquecimento em 70°C a 80°C,
- g. adicionar ao dito recipiente da fase oleosa da etapa f, um emulsionante primário, preferencialmente na forma de um surfactante não-iônico seleccionado de um grupo composto por álcool cetoestearílico, Cetomacrogol-1000, individualmente ou combinação dos mesmos, preferencialmente, álcool cetoestearílico em uma quantidade entre 1% (p/p) a 15% (p/p), de preferência, 15% (p/p), mais preferivelmente, 12,5% (p/p), e opcionalmente, um emulsionante secundário seleccionado de um grupo composto por polissorbato-80, Span-80 e similares, preferencialmente, polissorbato-80 em uma quantidade entre 1% (p/p) a 5% (p/p), mais preferivelmente, 2% (p/p) e misturar a mistura completamente, preferencialmente, usando um agitador a 10 a 50 RPM, enquanto mantém a temperatura da mistura em 75°C ± 5°C,
- h. transferir sob vácuo em uma faixa de -1000 a -300 de mm de mercúrio e em 75°C ± 5°C o conteúdo dos recipientes da fase aquosa e da fase oleosa a um recipiente de mistura e misturar a mistura completamente, preferencialmente, usando um agitador de 10 a 50 RPM para formar uma emulsão,
- i. arrefecer a dita emulsão para 45°C, de preferência pela circulação de água gelada, preferivelmente, em 8°C a 15°C a

partir de uma torre de arrefecimento na camisa do recipiente de mistura,

j. em um recipiente do API adicionar um co-solvente seleccionado a partir de um grupo composto por propilenoglicol, hexilenoglicol, polietilenoglicol-400 e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, em uma quantidade entre 5% (p/p) a 40% (p/p), preferivelmente, 30% (p/p), mais preferencialmente, 25% (p/p), de preferência propilenoglicol e dissolvendo um antioxidante seleccionado a partir de um grupo compreendendo hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado e similares, individualmente ou em combinação dos mesmos, em uma quantidade entre 0,001% (p/p) a 5% (p/p), de preferência, 0,1% (p/p), preferivelmente 0,01% (p/p), preferencialmente hidroxitolueno butilado em dito propilenoglicol por mistura contínua,

k. submetendo os conteúdos do dito recipiente do API a descarga de gás inerte, dito gás inerte sendo, preferencialmente, nitrogénio, adicionando fusidato de sódio em uma quantidade entre 0,1% (p/p) a cerca de 25% (p/p), de preferência, de cerca 0,5% (p/p) a cerca de 5% (p/p), mais preferencialmente, de cerca de 2,08% (p/p), e dissolvendo o dito fusidato de sódio na mistura,

l. ajustar o pH da mistura no recipiente do API, da etapa k, para abaixo de 2 pela adição de ácido, seleccionado a partir de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, de preferência, ácido nítrico em uma quantidade entre 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p), mais preferencialmente, 0,3% (p/p), mais preferivelmente, 0,25% (p/p),

m. transferindo o conteúdo do dito recipiente do API, da etapa l, para o recipiente de mistura da etapa i com agitação contínua de 10 a 50 RPM e homogeneização da

mistura a 1.000 a 3.000 RPM sob uma descarga de gás inerte e sob vácuo de -1.000 para -300 mm de mercúrio, dito gás inerte sendo preferencialmente nitrogénio,

n. em um recipiente separado adicionar um ácido seleccionado de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, de preferência, ácido láctico para formar um a partir de cerca de 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p), mais preferencialmente, 0,3% (p/p), mais preferivelmente, 0,1% (p/p), e água purificada a partir de cerca de 0,1% (p/p) a 10% (p/p), preferencialmente 8% (p/p), mais preferivelmente 5% (p/p) para formar uma mistura e dissolver o dito polímero, quitosano em uma quantidade entre cerca de 0,01% a cerca de 1% em peso, de preferência, a partir de cerca de 0,01% (p/p) a cerca de 0,5% p/p e mais preferencialmente cerca de 0,25% p/p,

o. transferindo o conteúdo da mistura do biopolímero da etapa n para o recipiente de mistura da etapa i com agitação contínua de 10 a 50 RPM e homogeneização da mistura a 1.000 a 3.000 RPM sob uma descarga de gás inerte e sob vácuo de -1.000 a -300 mm de mercúrio, dito gás inerte sendo preferencialmente nitrogénio,

p. arrefecimento do conteúdo do recipiente de mistura da etapa o para 30°C a 37°C usando circulação de água gelada a partir de uma torre de arrefecimento de 8°C a 15°C em uma camisa do recipiente de mistura,

q. desligar o agitador e homogeneizador e remover a mistura do recipiente de mistura da etapa n para um recipiente de armazenamento.

Figuras

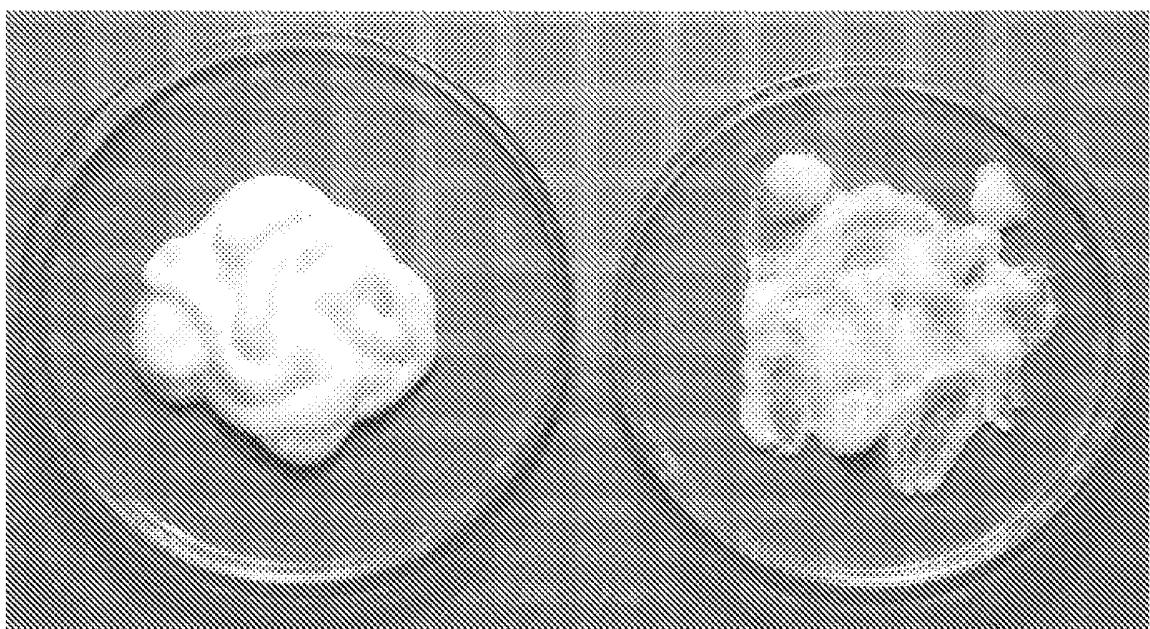


FIGURA 1

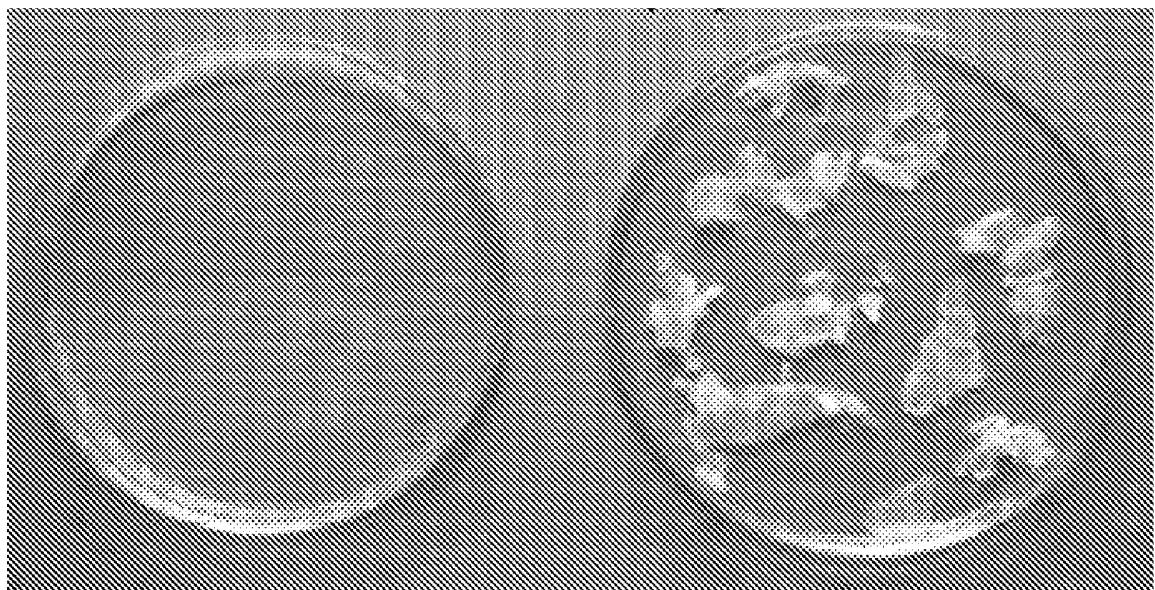


FIGURA 2