



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

(21) BR 112020009867-1 A2



(22) Data do Depósito: 04/01/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 03/11/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FORMADORA DE CREMOSIDADE

(51) Int. Cl.: A61K 45/06; A61K 9/107; A61K 9/12; A61F 13/00; A61K 9/70; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/01/2018 US 62/613,646.

(71) Depositante(es): AMRYT RESEARCH LIMITED.

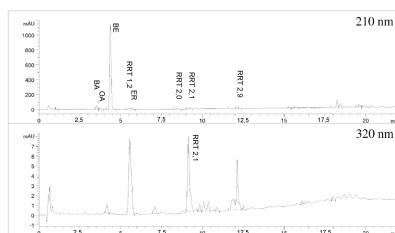
(72) Inventor(es): JOHN ASHLEIGH WATSON; SEBASTIAN JÄGER; TOBIAS ZAHN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2019050186 de 04/01/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/134982 de 11/07/2019

(85) Data da Fase Nacional: 18/05/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a uma composição formadora de cremosidade em pó que compreende proteína vegetal tendo um peso molecular médio específico, bicarbonato de sódio e ácido cítrico que tem boas propriedades sensoriais e que é estável quando adicionada a bebidas como café sem a necessidade de estabilizantes adicionais.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"EXTRA-TOS DE CASCA DE VIDOIEIRO CONTENDO BETULINA E SUA FORMULAÇÃO"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS"

[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. nº 62/613.646, depositado em 4 de janeiro de 2018, cujo conteúdo é incorporado neste documento por referência em sua totalidade para todos os propósitos.

CAMPO DA DESCRIÇÃO

[0002] A presente descrição refere-se a formulações farmacêuticas derivadas dos extratos de casca de vidoeiro.

FUNDAMENTOS DA DESCRIÇÃO

[0003] Os triterpenos encontrados nos extratos de casca de vidoeiro são conhecidos por terem propriedades de cicatrização de feridas. Métodos de extração desses triterpenos de casca de vidoeiro são relatados na Patente U.S. nº 7.482.383. Esses métodos fornecem extratos de casca de vidoeiro sólidos que podem ser usados em formulações farmacêuticas. Por exemplo, as emulsões que contêm tais extratos são descritas na Patente U.S. nº 7.482.383, e os óleos géis contendo tais extratos são descritos nas Patentes U.S. nº 9.352.041; 8.828.444 e 8.536.380.

[0004] Para uso clínico na cicatrização de feridas, um óleo gel deve ser aplicado por toque à área da pele onde o tratamento é necessário. A aplicação de toque é desvantajosa para o tratamento de certas condições de pele (por exemplo, epidermólise bolhosa), pois o simples ato de aplicar o óleo gel pode piorar a condição da pele.

[0005] Portanto, há uma necessidade de formulações de cicatrização de feridas contendo extratos de casca de vidoeiro que possam ser aplicadas à pele sem piorar a condição do paciente.

[0006] A presente descrição fornece formulações de cicatrização de feridas vantajosas clinicamente (incluindo óleo géis, emulsões e

espumas) com propriedades reológicas melhoradas que superam as desvantagens das emulsões e óleo géis contendo casca de videeiro sólidas conhecidas.

SUMÁRIO DA DESCRIÇÃO

[0007] A presente descrição fornece um extrato de casca de videeiro sólido que contém pelo menos cerca de 70% em peso de betulina e um ou mais triterpenos selecionados a partir do grupo que consiste em ácido betulínico, ácido oleanólico, eritrodiol e lupeol. Os extratos de casca de videeiro sólidos descritos neste documento podem ser formulados em um óleo gel que possui propriedades reológicas clinicamente vantajosas.

[0008] A presente descrição também fornece um método de produção de um extrato de casca de videeiro sólido que pode ser disperso em um solvente não polar para fornecer um óleo gel clinicamente vantajoso compreendendo as etapas de (a) colocar a casca de videeiro em contato com um solvente adequado para formar uma solução de extração contendo betulina e pelo menos um triterpeno; (b) separar a casca de videeiro da solução de extração; (c) resfriar a solução de extração para cristalizar uma porção da betulina e triterpeno da solução; (d) separar a betulina cristalizada e o triterpeno; (e) secar a betulina cristalizada e o triterpeno para formar um extrato de casca de videeiro sólido. A presente descrição também fornece os extratos de casca de videeiro sólidos que são preparados de acordo com esses métodos.

[0009] A presente descrição fornece um óleo gel clinicamente vantajoso que compreende cerca de 1% a cerca de 20% em peso de partículas do extrato de casca de videeiro sólido dispersas em cerca de 80% a cerca de 99% de um ou mais líquidos não polares que os extratos de casca de videeiro sólidos são dispersos em um líquido não polar adequado para formar um óleo gel. Também é fornecido um curativo estéril que compreende uma almofada e uma quantidade terapêuticamente eficaz do óleo gel.

[0010] A presente descrição fornece uma emulsão que compreende um óleo gel da presente invenção e fornece adicionalmente uma espuma que compreende uma emulsão da presente descrição.

[0011] A presente descrição também fornece métodos de tratamento de uma ferida em um paciente, administrando topicamente uma quantidade eficaz de um óleo gel, uma emulsão ou uma espuma da presente descrição a pelo menos uma porção da ferida.

[0012] A presente descrição também fornece métodos de tratamento de epidermólise bolhosa em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar topicamente uma quantidade eficaz de um óleo gel, uma emulsão ou uma espuma da presente descrição a uma área de epidermólise bolhosa do paciente.

[0013] A presente descrição fornece um extrato de casca de vidoeiro sólido, óleo gel, curativo estéril, processo de preparação, emulsão, espuma, recipiente pressurizado, método de tratamento de uma ferida e método de tratamento da epidermólise bolhosa de acordo com as seguintes modalidades numeradas:

1. Um extrato de casca de vidoeiro sólido que compreende pelo menos cerca de 70% em peso de betulina e um ou mais triterpenos selecionados a partir do grupo que consiste em ácido betulínico, ácido oleanólico, eritrodiol, e lupeol.

2. O extrato de casca de vidoeiro, de acordo com a modalidade 1, em que o extrato de vidoeiro sólido tem um cromatograma de HPLC substancialmente idêntico à Figura 1 quando cromatografado de acordo com o seguinte método de HPLC:

Tempo (min)	Acetonitrila	Água	H ₃ PO ₄ (v/v)	Taxa de fluxo (ml/min)
0	30	70	0,1%	0,6
5	30	30	0,1%	0,6
15	98	2	0,1%	0,6
20	98	2	0,1%	0,6
21	30	70	0,1%	0,6
30	30	70	0,1%	0,6

Coluna: C18, 2,6 µm, 150 x 2,1 mm; detector: 210 e 320 nm;
em que o ácido betulínico tem um tempo de retenção relativo de cerca de 0,75 – 0,90, o ácido oleanólico tem um tempo de retenção relativo de cerca de 0,84-0,97, a betulina tem um tempo de retenção relativo de 1,00, o eritrodiol tem um tempo de retenção relativo de cerca de 1,25-1,40, e o lupeol tem um tempo de retenção relativo de cerca de 3,50-4,15.

3. O extrato de casca de videiro sólido, de acordo com a modalidade 1 ou 2, preparado por um processo que compreende:

(a) colocar a casca de videiro em contato com um solvente farmacêuticamente aceitável, formando assim uma solução de extração que compreende betulina e um ou mais triterpenos;

(b) separar a casca de videiro da solução de extração;

(c) resfriar a solução de extração através da qual uma porção da betulina e um ou mais triterpenos cristaliza a partir da solução de extração resfriada;

(d) separar a betulina cristalizada e um ou mais triterpenos da solução de extração resfriada;

(e) secar a betulina cristalizada separada e um ou mais triterpenos para fornecer o extrato de casca de videiro sólido;

em que, se após a secagem, cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso do extrato de casca de videiro sólido seco da etapa (e) dispersado em óleo de girassol refinado forma um óleo gel.

4. O extrato de casca de videiro sólido, de acordo com a modalidade 3, em que uma ou mais das etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

5. O extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com a modalidade 3, em que duas ou mais das etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

6. O extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com a modalidade 3, em que as etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

7. O extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com qualquer uma das modalidades 3-6, em que o solvente farmacêuticamente aceitável é um hidrocarboneto ou álcool, ou combinações dos mesmos.

8. O extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com qualquer uma das modalidades 3-7, em que o solvente farmacêuticamente aceitável é um hidrocarboneto selecionado do grupo que con-

siste em n-pentano, n-hexano, ou n-heptano.

9. O extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com a modalidade 8, em que o solvente farmacêuticamente aceitável é n-heptano, e o referido contato é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C por cerca de 8-12 minutos.

10. O extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com qualquer uma das modalidades 3-9, em que na etapa (c), a solução de extração resfriada é supersaturada pelo menos cerca de 2 vezes.

11. O extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com a modalidade 10, em que a solução de extração resfriada é supersaturada cerca de 5 vezes.

12. O extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com qualquer uma das modalidades 3-11, em que a quantidade de solvente de extração residual não é maior do que cerca de 0,5% em peso.

13. Um óleo gel que compreende cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso de partículas do extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-12, com um tamanho de partícula médio menor do que cerca de 50 µm, dispersado em cerca de 80% em peso a cerca de 99% em peso de um ou mais líquidos não polares.

14. O óleo gel, de acordo com a modalidade 13, em que as partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas dispersas são o único agente formador de óleo gel no óleo gel.

15. O óleo gel, de acordo com a modalidade 13 ou 14, que compreende cerca de 10% em peso de partículas do extrato de casca de vidoeiro sólido.

16. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13 a 15, em que líquido não polar compreende pelo menos um triglicerídeo.

17. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalida-

des 13 a 16, em que líquido não polar compreende pelo menos um C7 ou hidrocarboneto maior.

18. O óleo gel, de acordo com a modalidade 16, em que o líquido não polar compreende um ou mais óleos vegetais.

19. O óleo gel, de acordo com a modalidade 18, em que o líquido não polar compreende óleo de girassol.

20. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-19, em que o líquido não polar tem um valor de peróxido menor do que cerca de 10.

21. O óleo gel, de acordo com a modalidade 20, em que o valor de peróxido não é maior do que cerca de 3.

22. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13 - 21, em que o óleo gel é substancialmente isento de partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas com um tamanho maior do que cerca de 50 μm .

23. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-22, em que o óleo gel é estéril.

24. O óleo gel, de acordo com a modalidade 23, em que o óleo gel é esterilizado por irradiação ionizante em doses menores do que cerca de 20 kGy.

25. O óleo gel, de acordo com a modalidade 24, em que o óleo gel é esterilizado por irradiação ionizante em doses que variam de cerca de 11 a cerca de 20 kGy.

26. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-25, em que a segregação do líquido não polar do óleo gel é menor do que cerca de 10% após centrifugar a 25°C durante 30 min a 2750 g.

27. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-26, em que a viscosidade a 200/s do óleo gel varia de cerca de 0,5 a cerca de 4,0 Pa.s e o valor de tixotropia do óleo gel varia de cer-

ca de 200 a cerca de 1200 Pa.s conforme medido de acordo com o método de viscosímetro rotativo descrito em Ph. Eur. 2.2.10 usando um viscosímetro de cone-placa.

28. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-27, em que a consistência do óleo gel varia de 300-3000 mN, conforme medido, de acordo com o uso de um analisador de textura.

29. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-28, que compreende adicionalmente um desinfetante.

30. O óleo gel, de acordo com a modalidade 29, em que o desinfetante é selecionado do grupo que consiste em etanol, n-propanol e isopropanol.

31. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-28, que compreende adicionalmente um antibiótico lipofílico.

32. Um curativo estéril que compreende:

(a) uma almofada, e

(b) uma camada terapeuticamente eficaz que compreende o óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-31, disposta em pelo menos uma superfície da almofada.

33. O curativo estéril, de acordo com a modalidade 32, em que a almofada é uma almofada absorvente.

34. Um processo para preparar o extrato de casca de videiro sólido, de acordo com a modalidade 1 ou 2, que compreende:

(a) colocar a casca de videiro em contato com um solvente farmacêuticamente aceitável, formando assim uma solução de extração que compreende betulina e um ou mais triterpenos;

(b) separar a casca de videiro da solução de extração;

(c) resfriar a solução de extração através da qual uma porção da betulina e um ou mais triterpenos cristaliza a partir da solução de extração resfriada;

(d) separar a betulina cristalizada e um ou mais triterpe-

nos da solução de extração resfriada;

(e) secar a betulina cristalizada separada e um ou mais tri-terpenos para fornecer o extrato de casca de vidoeiro sólido;

em que, após a secagem, cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso do extrato de casca de vidoeiro sólido seco da etapa (e) dispersado em óleo de girassol refinado forma um óleo gel.

35. O processo, de acordo com a modalidade 34, em que uma ou mais das etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

36. O processo, de acordo com a modalidade 34, em que duas ou mais das etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

37. O processo, de acordo com a modalidade 34, em que as etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

38. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 34-37, em que o solvente farmacêuticamente aceitável é um hidrocarboneto selecionado do grupo que consiste em n-pentano, n-hexano, ou n-heptano.

39. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 34-38, em que o solvente farmacêuticamente aceitável é n-heptano, e o referido contato é realizado a uma temperatura de cerca de 115°C a cerca de 130°C por cerca de 8-12 minutos.

40. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 34-39, em que na etapa (c), a solução de extração resfriada é supersaturada pelo menos cerca de 2 vezes.

41. O processo, de acordo com a modalidade 40, em que a solução de extração resfriada é supersaturada cerca de 5 vezes.

42. O processo, de acordo com qualquer uma das modalidades 34-41, em que a quantidade de solvente de extração residual não é maior do que cerca de 0,5% em peso.

43. Uma emulsão que compreende o extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com qualquer uma das modalidades 1-12.

44. Uma emulsão que compreende o óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-31.

45. A emulsão, de acordo com a modalidade 43 ou 44, em que a referida emulsão é uma emulsão água-em-óleo.

46. A emulsão, de acordo com a modalidade 45, que é substancialmente isenta de emulsificante.

47. A emulsão, de acordo com qualquer uma das modali-

dades 43-46, que consiste essencialmente no extrato de casca de videiro sólido ou óleo gel, óleo e água.

48. A emulsão, de acordo com qualquer uma das modalidades 44-46, que consiste no óleo gel, óleo e água.

49. A emulsão, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-46, que compreende adicionalmente um desinfetante.

50. A emulsão, de acordo com a modalidade 49, em que o desinfetante é selecionado do grupo que consiste em etanol, n-propanol e isopropanol.

51. A emulsão, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-46, que compreende adicionalmente um antibiótico lipofílico.

52. Uma espuma que compreende a emulsão, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-51.

53. A espuma, de acordo com a modalidade 52, que compreende adicionalmente um desinfetante.

54. A espuma, de acordo com a modalidade 53, em que o desinfetante é selecionado do grupo que consiste em etanol, n-propanol e isopropanol.

55. A espuma, de acordo com a modalidade 52, que compreende adicionalmente um antibiótico lipofílico.

56. A espuma, de acordo com qualquer uma das modalidades 52-55, em que a tensão superficial interfacial da emulsão é maior do que cerca de 4 mN/m.

57. A espuma, de acordo com qualquer uma das modalidades 52-56, em que o índice de espuma é maior do que cerca de 2.

58. A espuma, de acordo com a modalidade 52, em que o óleo gel consiste em cerca de 5% em peso a cerca de 10% em peso de extrato de casca de videiro sólido e a emulsão é uma emulsão água-em-óleo constituída por óleo gel e cerca de 20% em peso a cerca de 30% em peso de água.

59. A espuma, de acordo com a modalidade 58, em que o óleo gel consiste em cerca de 7% em peso de extrato de casca de videiro sólido e a quantidade de água na emulsão é de cerca de 25% em peso.

60. A espuma, de acordo com qualquer uma das modalidades 52-56, que compreende adicionalmente um emulsificante selecionado do grupo que consiste em fosfatidil colina, diestearato de poligliceril-3-metil glucose e combinações dos mesmos.

61. Um recipiente pressurizado preenchido com uma mistura que compreende a emulsão, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-51, e um propulsor farmacologicamente aceitável, em que a emulsão forma uma espuma após decantação de pelo menos uma porção da mistura do recipiente.

62. Um método para tratar uma ferida em um paciente que compreende administrar topicamente o óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-31, a pelo menos uma porção da ferida.

63. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-31, para uso em um método de tratamento de uma ferida.

64. O método ou óleo gel para uso, de acordo com a modalidade 63, em que a ferida é selecionada do grupo que consiste em uma queimadura, lesões cirúrgicas na pele, lesões superficiais, feridas crônicas, úlceras por pressão, úlceras diabéticas nos pés, úlceras venosas crônicas, úlceras por insuficiência arterial, feridas de tratamentos de pele estética, feridas de tratamentos de pele com laser ablativo, feridas de peeling químico, feridas de dermoabrasão, feridas resultantes de reações a fármacos, feridas resultantes de necrólise epidérmica tóxica, feridas resultantes da síndrome de Lyell, feridas resultantes da síndrome de Stevens-Johnson e feridas resultantes da dermatite de radiação.

65. Um método para tratar uma ferida em um paciente que

compreende administrar topicamente a emulsão, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-51, a pelo menos uma porção da ferida.

66. A emulsão, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-51, para uso em um método de tratamento de uma ferida.

67. O método ou emulsão para uso, de acordo com a modalidade 66, em que a ferida é selecionada do grupo que consiste em queimaduras, lesões cirúrgicas na pele, lesões superficiais, feridas crônicas, úlceras por pressão, úlceras diabéticas nos pés, úlceras venosas crônicas, úlceras por insuficiência arterial, feridas de tratamentos de pele estética, feridas de tratamentos de pele com laser ablativo, feridas de peeling químico, feridas de dermoabrasão, feridas resultantes de reações a fármacos, feridas resultantes de necrólise epidérmica tóxica, feridas resultantes da síndrome de Lyell, feridas resultantes da síndrome de Stevens-Johnson e feridas resultantes da dermatite de radiação.

68. Um método para tratar uma ferida em um paciente que compreende administrar topicamente a espuma, de acordo com qualquer uma das modalidades 52-60, a pelo menos uma porção da ferida.

69. A espuma, de acordo com qualquer uma das modalidades 52-60, para uso em um método de tratamento de uma ferida.

70. O método ou espuma para uso, de acordo com a modalidade 69, em que a ferida é selecionada do grupo que consiste em queimaduras, lesões cirúrgicas na pele, lesões superficiais, feridas crônicas, úlceras por pressão, úlceras diabéticas nos pés, úlceras venosas crônicas, úlceras por insuficiência arterial, feridas de tratamentos de pele estética, feridas de tratamentos de pele com laser ablativo, feridas de peeling químico, feridas de dermoabrasão, feridas resultantes de reações a fármacos, feridas resultantes de necrólise epidérmica tóxica, feridas resultantes da síndrome de Lyell, feridas resultantes da síndrome de Stevens-Johnson e feridas resultantes da dermatite de

radiação.

71. Um método para tratamento de epidermólise bolhosa em um paciente com necessidade do mesmo que compreende administrar topicamente a uma área de epidermólise bolhosa do paciente o óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-31.

72. O óleo gel, de acordo com qualquer uma das modalidades 13-31, para uso em um método de tratamento de epidermólise bolhosa.

73. Um método para tratamento de epidermólise bolhosa em um paciente com necessidade do mesmo que compreende administrar topicamente a uma área de epidermólise bolhosa do paciente a emulsão, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-51.

74. A emulsão, de acordo com qualquer uma das modalidades 43-51, para uso em um método de tratamento de epidermólise bolhosa.

75. Um método para tratamento de epidermólise bolhosa em um paciente com necessidade do mesmo que compreende administrar topicamente a uma área de epidermólise bolhosa do paciente a espuma, de acordo com qualquer uma das modalidades 52-60.

76. A espuma, de acordo com qualquer uma das modalidades 52-60, para uso em um método de tratamento de epidermólise bolhosa.

DESCRIÇÃO DETALHADA DOS DESENHOS

[0014] A **FIG. 1.** mostra o cromatógrafo HPLC tirado de um monitoramento de extrato de casca de vidoeiro sólido de 210 nm (figura superior) e 320 nm (figura inferior). O eixo x na FIG. 1 é o tempo de retenção (min), e o eixo y é a intensidade de pico (mAU).

[0015] A **FIG. 2.** ilustra a extração contínua de casca de vidoeiro para fornecer uma solução de extração que compreende betulina e um ou mais triterpenos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA DESCRIÇÃO

Definições

[0016] Embora se acredite que os seguintes termos sejam bem entendidos por aquele versado na técnica, as seguintes definições são estabelecidas para facilitar a explicação do assunto presentemente divulgado.

[0017] Deve ser entendido que a terminologia usada neste documento tem a finalidade de descrever modalidades particulares apenas e não se destina a ser limitante.

[0018] Salvo definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm os mesmos significados comumente compreendidos por aquele versado na técnica à qual esta descrição pertence. Métodos, dispositivos e materiais preferenciais são descritos, embora quaisquer métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos descritos neste documento possam ser usados na prática ou teste da presente descrição. Todas as referências citadas neste documento (incluindo as Patentes U.S. nº 9.352.041; 8.828.444; 8.536.380; e 7.482.383) são incorporadas para todos os propósitos por referência em sua totalidade.

[0019] Após a convenção de leis de patentes de longa data, os termos "um", "uma" e "o(a)" referem-se a "um ou mais" quando usados neste pedido, incluindo as reivindicações. Assim, por exemplo, a referência a "um carreador" inclui misturas de um ou mais carreadores, dois ou mais carreadores, e similares.

[0020] Salvo indicação em contrário, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições de reação e assim por diante usados no relatório descritivo e reivindicações devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de". Consequentemente, a menos que indicado ao contrário, os parâmetros numéricos estabelecidos no presente relatório descritivo e

reivindicações anexadas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas pretendidas para serem obtidas pelo presente pedido. Geralmente, o termo "cerca de", conforme usado neste documento, ao se referir a um valor mensurável, tal como uma quantidade de peso, tempo, dose, etc., destina-se a abranger em uma variação exemplificativa de $\pm 15\%$ ou $\pm 10\%$, em outro exemplo $\pm 5\%$, em outro exemplo $\pm 1\%$, e ainda em outro exemplo $\pm 0,1\%$ em relação à quantidade especificada, visto que tais variações são apropriadas para realizar o método divulgado.

[0021] "Administrar" inclui qualquer modo de administração, tal como oral, subcutânea, sublingual, transmucosa, parenteral, intravenosa, intra-arterial, bucal, sublingual, tópica, vaginal, retal, oftálmica, ótica, nasal, inalada e transdérmica. "Administrar" também pode incluir a prescrição ou preenchimento de uma prescrição para uma forma de dosagem compreendendo um composto particular. "Administrar" também pode incluir fornecer direções para realizar um método envolvendo um composto particular ou uma forma de dosagem compreendendo o composto.

[0022] Conforme usado neste documento, o verbo "compreende" como é usado nesta descrição e nas reivindicações e suas conjugações são usadas em seu sentido não limitativo para significar que itens após a palavra estão incluídos, mas itens não mencionados especificamente não são excluídos.

[0023] O termo "casca de vidoeiro" significa o córtex de árvores de vidoeiro com casca branca. As modalidades preferenciais incluem casca de vidoeiro derivada de *Betula pendula* Roth e *Betula pubescens* Ehrh, bem como híbridos de ambas as espécies.

[0024] O termo "tempo de retenção relativo" (ou "RRT") significa a razão do tempo de retenção do pico desconhecido para o tempo de retenção do pico de betulina e é calculado de acordo com a seguinte

equação:

$$RRT = RT_{\text{desconhecido}} / RT_{\text{betulina}}$$

onde $RT_{\text{desconhecido}}$ é o tempo de retenção do pico desconhecido e RT_{betulina} é o tempo de retenção do pico de betulina (210 nm) medido pelo seguinte método HPLC:

Tempo (min)	Acetonitrila	Água	H ₃ PO ₄ (v/v)	Taxa de fluxo (ml/min)
0	30	70	0,1%	0,6
5	30	30	0,1%	0,6
15	98	2	0,1%	0,6
20	98	2	0,1%	0,6
21	30	70	0,1%	0,6
30	30	70	0,1%	0,6

Coluna: Phenomenex Kinetix C18, 2,6 µm, 150 x 2,1 mm.

[0025] O termo "substancialmente idêntico", conforme usado neste documento, significa um espectro analítico, tal como cromatograma de HPLC, espectro NMR, e etc., que se assemelha ao espectro de referência a um grande grau em ambos os locais de pico e sua intensidade. Por exemplo, um cromatograma de HPLC é "substancialmente idêntico" a um cromatograma de referência se os locais de pico (tempos de retenção relativos) no cromatograma de HPLC variam em não mais do que $\pm 5\%$ dos locais de pico (tempos de retenção relativos) no cromatograma de referência. Em algumas modalidades, as intensidades de pico relativas no cromatograma de HPLC podem variar em não mais do que $\pm 10\%$ das intensidades de pico no cromatograma de referência.

[0026] "Quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de uma substância ativa que, quando administrada a um indivíduo para tratar uma doença, distúrbio ou outra condição médica indesejável, é suficiente para ter um efeito benéfico em relação a essa doença, distúrbio ou condição. O valor terapeuticamente eficaz variará dependendo da identidade química e forma da formulação da substância ati-

va, da doença ou condição e da sua gravidade, e da idade, peso e outras características relevantes do paciente a ser tratado. A determinação da quantidade terapeuticamente eficaz de uma determinada substância ativa está dentro do conhecimento comum da técnica e normalmente não requer mais do que a experiência rotineira.

[0027] O termo "substancialmente isento" significa que o ingrediente indicado não está presente, ou está presente somente em quantidades insignificantes. Em uma modalidade, "substancialmente isento" significa menos do que cerca de 10% (por exemplo, menos do que cerca de 10% em peso). Em outras modalidades, "substancialmente isento" significa menos que cerca de 5% (por exemplo, menos que cerca de 5% em peso), menos que cerca de 2% (por exemplo, menos que cerca de 2% em peso), ou menos que cerca de 1% (por exemplo, menos que cerca de 1% em peso), ou cerca de 0% (por exemplo, cerca de 0% em peso). Por exemplo, uma emulsão que é substancialmente isenta de um emulsificante não contém nenhum emulsificante em uma quantidade substancial (por exemplo, contém menos do que cerca de 10% em peso, menos de cerca de 5% em peso, menos de cerca de 2% em peso, ou menos de cerca de 1% em peso de um emulsificante; ou contém 0% em peso de um emulsificante). Da mesma forma, um óleo gel que é substancialmente isento de partículas de extrato de casca de vidoeiro com um tamanho maior do que cerca de 50 μm não contém quaisquer partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas com um tamanho maior do que cerca de 50 μm em uma quantidade substancial (por exemplo, contém menos do que cerca de 10% em peso, menos de cerca de 2% em peso, menos de cerca de 5% em peso, menos de cerca de 1% em peso de partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas com um tamanho maior do que cerca de 50 μm ; ou contém 0% em peso de partículas de extrato de casca de vidoeiro sólido com um tamanho maior do que cerca de 50 μm).

Extratos de Casca de Videiro Sólido

[0028] A presente descrição fornece extratos de casca de videiro sólidos que podem ser formulados em óleo géis clinicamente vantajosos. Sem estar vinculado a qualquer teoria, acredita-se que a composição química e a morfologia de partícula dos extratos de casca de videiro sólidos produzidos de acordo com os métodos da presente descrição são responsáveis por essas vantagens.

[0029] Os extratos de casca de videiro sólidos da presente descrição podem ser caracterizados com base na sua composição química. Em algumas modalidades, os extratos de casca de videiro sólidos da presente descrição compreendem triterpenos de lupano e oleanano. Em particular, os extratos de casca de videiro podem conter os triterpenos de lupano: betulina, lupeol e ácido betulínico, e os triterpenos de oleanano: o eritrodiol e o ácido oleanólico.

[0030] A presença de um triterpeno em particular no extrato de videiro pode ser determinada usando tempos de retenção relativos obtidos a partir do cromatograma de HPLC. O seguinte método de HPLC é usado para determinar a composição química dos extratos de casca de videiro sólidos da presente descrição:

Tempo (min)	Acetonitrila	Água	H ₃ PO ₄ (v/v)	Taxa de fluxo (ml/min)
0	30	70	0,1%	0,6
5	30	30	0,1%	0,6
15	98	2	0,1%	0,6
20	98	2	0,1%	0,6
21	30	70	0,1%	0,6
30	30	70	0,1%	0,6

Coluna: Phenomenex Kinetix C18, 2,6 µm, 150 x 2,1 mm.

[0031] Uma coluna Phenomenex Kinetix C18 é exemplificativa de uma coluna de HPLC com uma fase estacionária de sílica modificada C-18 em suporte sólido de sílica de núcleo-casca (2,6 µm HILIC 100Å) com as dimensões de coluna observadas acima.

[0032] Quando um extrato de casca de videiro sólido é submetido ao método de cromatograma de HPLC acima mencionado, o ácido betulínico tem um tempo de retenção relativo de cerca de 0,75 – 0,90, o ácido oleanólico tem um tempo de retenção relativo de cerca de 0,84-0,97, a betulina tem um tempo de retenção relativo de 1,00, o eritrodiol tem um tempo de retenção relativo de cerca de 1,25-1,40, e lupeol tem um tempo de retenção relativo de cerca de 3,50-4,15.

[0033] Em certas modalidades, o extrato de casca de videiro sólido tem um cromatograma de HPLC substancialmente idêntico à Figura 1.

[0034] Em algumas modalidades, o extrato de casca de videiro sólido compreende pelo menos cerca de 50% em peso, pelo menos cerca de 55% em peso, pelo menos cerca de 60% em peso, pelo menos cerca de 65% em peso, pelo menos cerca de 70% em peso, pelo menos cerca de 75% em peso, pelo menos cerca de 80% em peso, pelo menos cerca de 85% em peso, ou pelo menos cerca de 90% em peso de betulina e um ou mais triterpenos. Em algumas modalidades, o um ou mais triterpenos é selecionado do grupo que consiste em ácido betulínico, ácido oleanólico, eritrodiol e lupeol.

[0035] Em algumas modalidades, o extrato de casca de videiro sólido compreende pelo menos uma das seguintes substâncias: betulina de 3- β -cafeoil, acetato do metiléster de ácido betulínico, ácido acetiloleanólico, allobetulina, aldeído betulínico, ácido betulônico, aldeído betulônico, lupano-3 β ,20,28-triol, lupano-3 β ,20-diol (monoginol), aldeído oleanólico, sitosterol, ácido ursólico ou β -amirina

[0036] O extrato de casca de videiro sólido da presente descrição pode ser caracterizado pelo tamanho de partícula das partículas do extrato de casca de videiro sólido. Em algumas modalidades, o tamanho de partícula médio das partículas do extrato de casca de videiro sólido é menor do que cerca de 100 μ m, menor do que cerca de 90 μ m, menor do que cerca de 80 μ m, menor do que cerca de 70 μ m,

menor do que cerca de 60 µm, menor do que cerca de 50 µm, menor do que cerca de 40 µm, menor do que cerca de 30 µm ou menor do que cerca de 25 µm.

[0037] Em outras modalidades, o extrato de casca de vidoeiro sólido da presente descrição é substancialmente isento de partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas com um tamanho de partícula maior do que cerca de 30 µm, maior do que cerca de 40 µm, maior do que cerca de 50 µm, maior do que cerca de 60 µm, maior do que cerca de 70 µm, maior do que cerca de 80 µm, maior do que cerca de 90 µm ou maior do que cerca de 100 µm.

[0038] Em modalidades preferenciais, os extratos de casca de vidoeiro sólidos são derivados de *Betula pendula* Roth e *Betula pubescens* Ehrh, bem como híbridos de ambas as espécies.

Processos de Fabricação de Extrato de Vidoeiro Sólido

[0039] A presente descrição fornece métodos para preparar extratos de casca de vidoeiro sólidos que podem ser formulados em óleo géis clinicamente vantajosos. Em geral, os métodos incluem as etapas de obter árvores de vidoeiro, remover e processar a casca das referidas árvores de vidoeiro, colocar a casca de vidoeiro processada em contato com um solvente adequado para fornecer uma solução de extração que compreende betulina e um ou mais triterpenos, e isolar e secar o extrato de casca de vidoeira que compreende betulina e um ou mais triterpenos da solução de extração. Em algumas modalidades, o extrato de casca de vidoeiro está na forma de um sólido.

[0040] Em algumas modalidades, o método compreende: (a) colocar a casca de vidoeiro em contato com um solvente farmacêuticamente aceitável para formar uma solução de extração compreendendo betulina e um ou mais triterpenos; (b) separar o casca de vidoeiro da solução de extração; (c) resfriar a solução de extração por meio da qual uma porção da betulina e um ou mais triterpenos cristalizam a

partir da solução de extração resfriada; (d) separar a betulina cristalizada e um ou mais triterpenos a partir da solução de extração resfriada; e (e) secar a betulina cristalizada separada e um ou mais triterpenos para fornecer o extrato de casca de vidoeiro sólido.

[0041] Em algumas modalidades, a casca de vidoeiro usada na etapa (a) é processada primeiro para melhorar a eficiência de extração de betulina e um ou mais triterpenos da casca de vidoeiro. Por exemplo, experimentos têm mostrado que o rendimento do extrato seco da casca de vidoeiro é maior quando as partículas de casca de vidoeiro extraídas são pequenas. Em determinadas modalidades, o tamanho de partícula da casca de vidoeiro é reduzido antes da etapa (a) usando um moinho, ou outro equipamento adequado, até que a casca de vidoeiro passe através de uma peneira com um tamanho de malha de cerca de 1,25 mm.

[0042] Em algumas modalidades, a casca de vidoeiro entra em contato com um solvente farmacologicamente aceitável a uma temperatura de entre cerca de 50°C e cerca de 200°C. Em outras modalidades, a temperatura é entre cerca de 60°C e cerca de 100°C, entre cerca de 60°C e cerca de 110°C, entre cerca de 60°C a cerca de 120°C, entre cerca de 60°C a cerca de 130°C, entre cerca de 70°C a cerca de 130°C, entre cerca de 80°C a cerca de 130°C, entre cerca de 90°C a cerca de 130°C, ou entre cerca de 100°C e 150°C. Em certas modalidades adicionais, a temperatura é entre cerca de 115°C e 130°C.

[0043] Em algumas modalidades, a casca de vidoeiro entra em contato com um solvente farmacologicamente aceitável a uma pressão entre cerca de 2 a 10 bars. Em uma modalidade, a pressão é de cerca de 4,5 bars.

[0044] Solventes farmacologicamente aceitáveis são conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem hidrocarbonetos, álcoois, cetonas, ésteres éteres, sulfóxidos, etc. Exemplos de solventes farma-

ceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, 1-butanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-propanol, 3-metil-1-butanol, ácido acético, acetona, anisol, acetato butílico, sulfóxido de dimetila, etanol, acetato de etila, éter etílico, formiato de etila, ácido fórmico, heptano, hexano, acetato de isobutila, acetato de isopropila, acetato de metila, cetona de metiletila, cetona de metilisobutila, pentano, acetato de propila, éter de terc-butilmetila, éter de di-isopropila, éter de metil terc-butil, cetona de metilisopropila e metiltetra-hidrofurano.

[0045] Em algumas modalidades, dois ou mais solventes farmacêuticamente aceitáveis são misturados para fornecer o solvente farmacêuticamente aceitável.

[0046] Em algumas modalidades, a casca de videiro entra em contato com n-heptano a uma temperatura de entre cerca de 60°C e 130°C por entre 8 a 12 minutos.

[0047] Em algumas modalidades, o (a) colocar a casca de videiro em contato com um solvente farmacêuticamente aceitável para formar uma solução de extração que compreende betulina e um ou mais triterpenos e (b) separar a casca de bétula da solução de extração são executados usando um processo de extração contínua (Mostrado na Figura 2).

[0048] Em uma modalidade do processo de extração contínua, a casca de videiro é misturada com n-heptano em uma proporção de cerca de 1:14 a 1:16 (p/v). A mistura é extraída continuamente usando n-heptano como solvente de extração a uma temperatura de cerca de 115-130°C e a uma pressão de cerca de 4,5 bar (Nitrogênio). Na extremidade inferior do vaso de sedimentação, a cortiça extraída é enxaguada por n-heptano frio, e na extremidade superior do vaso de sedimentação, o extrato (solução quente de triterpenos em n-heptano) é filtrado (filtro de 10 µm) e transportado através de um segundo filtro (filtro de 1 µm) para a etapa de cristalização.

[0049] Em algumas modalidades, o resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C, cerca de -15°C a cerca de 35°C, -10°C a cerca de 35°C, cerca de -5°C a cerca de 35°C, ou cerca de 0°C a cerca de 35°C. Em outras modalidades, na etapa (c), a solução de extração resfriada é supersaturada pelo menos cerca de 1 vez, cerca de 2 vezes, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes ou cerca de 6 vezes. Em modalidades preferenciais, na etapa (c) a solução de extração resfriada é supersaturada cerca de 2 vezes ou cerca de 5 vezes.

[0050] Em algumas modalidades, a etapa de secagem (e) é realizada sob vácuo a uma temperatura de pelo menos 50°C, pelo menos 60°C, pelo menos 70°C, pelo menos 80°C ou pelo menos 85°C. Em certas modalidades, a etapa de secagem (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 65°C a cerca de 75°C, cerca de 70°C a cerca de 80°C, cerca de 75°C a cerca de 85°C, ou cerca de 85°C a cerca de 95°C.

[0051] Em algumas modalidades, a etapa de secagem (e) é realizada sob vácuo a uma pressão menor do que cerca de 90 mbar, menor do que cerca de 80 mbar, menor do que cerca de 70 mbar, menor do que cerca de 60 mbar ou menor do que cerca de 50 mbar. Em determinadas modalidades, a etapa de secagem (e) reduz a quantidade de solvente farmacêuticamente aceitável no extrato de casca de vidoeiro seco a menos do que cerca de 0,5% (peso/peso).

[0052] A presente invenção também fornece os extratos de casca de vidoeiro sólidos preparados de acordo com os processos estabelecidos acima.

Composições compreendendo Extratos de Casca de Vidoeiro Sólidos

[0053] A presente descrição fornece formulações de cicatrização de feridas clinicamente vantajosas que compreendem extratos de casca de vidoeiro sólidos. As composições incluem óleo géis, emulsões,

espumas e curativos estéreis impregnados por óleo gel. As composições são úteis como agentes de cicatrização de ferida tópicos.

[0054] Os géis são sistemas finamente dispersos que compreendem uma fase líquida e uma fase sólida. A fase sólida forma uma estrutura tridimensional coerente e as duas fases permeiam uma à outra. Os óleos géis são géis hidrofóbicos baseados em um líquido não polar (por exemplo, um óleo, uma cera ou uma parafina) ao qual um agente formador de gel é adicionado para atingir as propriedades físicas desejadas.

[0055] A presente descrição fornece óleo géis que compreendem um líquido não polar e um agente formador de óleo gel. Líquidos não polares adequados para uso em óleo géis da presente descrição incluem, por exemplo, óleos vegetais, de animais ou sintéticos, ceras e parafinas. Em algumas modalidades, o líquido não polar é um óleo vegetal selecionado do grupo que consiste em: óleo de mamona, óleo de amendoim, óleo de jojoba, óleo de girassol, azeite, óleo de abacate e óleo de amêndoa. Em uma modalidade preferencial, o líquido não polar é óleo de girassol.

[0056] Em algumas modalidades, o líquido não polar compreende pelo menos um triglicerídeo. Em certas modalidades, o pelo menos um triglicerídeo é Miglyol. Em outras modalidades, o líquido não polar compreende pelo menos um C7 ou hidrocarboneto maior. Em certas modalidades, o pelo menos um C7 ou hidrocarboneto maior é uma parafina.

[0057] Em algumas modalidades, o líquido não polar usado no óleo gel tem um valor de peróxido de menos de cerca de 15, menos de cerca de 10, menos de cerca de 5, menos de cerca de 4, menos de cerca de 3 ou menos de cerca de 2. Em certas modalidades, o líquido não polar tem um valor de peróxido de não mais do que cerca de 3. O termo "valor de peróxido", conforme usado neste documento, significa que o valor de peróxido é determinado de acordo com Ph. Eur. 2.5.5.

[0058] A presente descrição fornece métodos para produzir óleo géis. Em algumas modalidades, após o extrato de casca de vidoeiro sólido ser seco, cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso do extrato de casca de vidoeiro sólido seco é dispersado em líquido não polar para formar um óleo gel. Em determinadas modalidades, o líquido não polar é óleo de girassol.

[0059] Em certas modalidades, o óleo gel é estéril. O óleo gel pode ser esterilizado por métodos adequados conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, usando radiação ionizante, tal como feixe de elétrons (EB), raios-X, ou gama. Em algumas modalidades, o óleo gel é esterilizado por irradiação de ionização (por exemplo, gama) em doses menores do que cerca de 40 kGy, menores do que cerca de 35 kGy, menores do que cerca de 30 kGy, menores do que cerca de 25 kGy, menores do que cerca de 20 kGy, ou menores do que cerca de cerca de 15 kGy. Em certas modalidades, o óleo gel é esterilizado pela irradiação de ionizante (por exemplo, gama) em doses que variam de cerca de 5 a cerca de 25 kGy, cerca de 9 a cerca de 25 kGy, cerca de 10 a cerca de 25 kGy, cerca de 11 a cerca de 25 kGy, cerca de 12 a cerca de 25 kGy, ou de cerca de 11 a cerca de 20 kGy.

[0060] Em algumas modalidades, o óleo gel compreende entre cerca de 1% em peso e cerca de 30% em peso de extrato de casca de vidoeiro sólido dispersado em cerca de 70% em peso a cerca de 99% em peso de um ou mais líquidos não polares, em que o óleo gel contém pelo menos um agente formador de óleo gel além das partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas. Em algumas modalidades, o óleo gel compreende entre cerca de 1% em peso e cerca de 20% em peso de extrato de casca de vidoeiro sólido dispersado em cerca de 80% em peso a cerca de 99% em peso de um ou mais líquidos não polares, em que o óleo gel contém pelo menos um agente formador de óleo gel além das partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas.

[0061] Em outras modalidades, o óleo gel compreende entre cerca de 1% em peso e cerca de 30% em peso de partícula de extrato de casca de vidoeiro sólido dispersado em cerca de 70% em peso a cerca de 99% em peso de um ou mais líquidos não polares, em que as partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas dispersadas são o único agente formador de óleo gel no óleo gel. Em algumas modalidades, o óleo gel compreende entre cerca de 1% em peso e cerca de 20% em peso de extrato de casca de vidoeiro sólido dispersado em cerca de 80% em peso a cerca de 99% em peso de um ou mais líquidos não polares, em que o óleo gel contém pelo menos um agente formador de óleo gel além das partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas.

[0062] Em certas modalidades, o óleo gel compreende: cerca de 5% em peso de partícula de extrato de casca de vidoeiro sólido dispersado em cerca de 95% em peso de um ou mais líquidos não polares; cerca de 10% em peso de partícula de extrato de casca de vidoeiro sólido dispersado em cerca de 90% em peso de um ou mais líquidos não polares; cerca de 15% em peso de partículas de extrato de casca de vidoeiro sólido dispersado em cerca de 85% em peso de um ou mais líquidos não polares; ou cerca de 20% em peso de partícula de extrato de casca de vidoeiro sólido dispersado em cerca de 80% em peso de um ou mais líquidos não polares.

[0063] Nas modalidades anteriores, a quantidade de partícula de extrato de casca de vidoeiro sólido (por exemplo, cerca de 1% em peso e cerca de 20% em peso) inclui até cerca de 0,5% em peso de partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas que são dissolvidas no líquido não polar.

[0064] A tensão de um óleo gel por centrifugação fornece informações sobre a tendência do óleo gel de separar (ou segregar) o líquido não polar. Em algumas modalidades dos óleos géis da presente descrição, a segregação do líquido não polar do óleo gel é menor do que

cerca de 10%, cerca de 9%, cerca de 8%, cerca de 7%, cerca de 6%, cerca de 5%, cerca de 4%, cerca de 3%, cerca de 2%, cerca de 1%, cerca de 0,5%, ou cerca de 0,1% após centrifugar a 25°C por cerca de 30 minutos a 2750 g (por exemplo, 4.400 rpm).

[0065] Os óleos géis da presente descrição podem ser caracterizados por sua viscosidade. Em certas modalidades, a viscosidade a 200/s do óleo gel varia de cerca de 0,5 a cerca de 4,0 Pa.s e o valor de tixotropia do óleo gel varia de cerca de 200 a cerca de 1200 Pa.s conforme medido de acordo com o método de viscosímetro rotativo descrito em Ph. Eur. 2.2.10 usando um viscosímetro de cone-placa.

[0066] Os óleos géis da presente descrição também podem ser caracterizados por seus valores de consistência, conforme determinado usando um analisador de textura. A análise de textura é primariamente preocupada com a medição das propriedades mecânicas de um produto calculado a partir dos resultados de um teste de análise de perfil de textura de dois ciclos. Os analisadores de textura realizam este teste aplicando forças controladas ao produto e registrando sua resposta na forma de força, deformação e tempo.

[0067] Na presente descrição, a consistência é a força [mN] necessária para penetrar 1 cm em uma amostra (por exemplo, óleo gel) conforme medido usando um aparelho de teste de material (analisador de textura) com um objeto de penetração cilíndrico (0,5 polegada = 1,27 cm). A velocidade de penetração é de 0,4 mm/s.

[0068] Os óleos géis da presente descrição podem ser distinguidos de misturas simples e espessadas dos extratos de casca de vido-eiro sólidos com base nos valores de consistência. Especificamente, os óleos géis da presente descrição podem ser caracterizados por terem um valor de consistência menor do que cerca de 3000 mN, e pelo menos cerca de 250 mN, conforme medido por um analisador de textura. Em algumas modalidades, o valor de consistência dos óleos géis

está entre cerca de 300-2000 mN, conforme medido por um analisador de textura.

[0069] A presente descrição também fornece métodos para a preparação de óleo géis. Em algumas modalidades, o método compreende dispersar extrato de casca de vidoeiro sólido em um líquido não polar adequado.

[0070] Em algumas modalidades, é fornecido um curativo estéril que compreende uma almofada e uma camada terapeuticamente eficaz que compreende o óleo gel da presente descrição. Em certas modalidades, a almofada é uma almofada adsorvente. Em outras modalidades, a almofada é qualquer material sólido adequado para cobrir uma ferida, incluindo gaze de algodão. Em algumas modalidades, a camada terapeuticamente eficaz do óleo gel é aplicada a uma ou mais superfícies da almofada (por exemplo, a superfície da almofada destinada a entrar em contato com a pele ou ferida do paciente diretamente). Em outras modalidades, a almofada é imersa no óleo gel de modo que o óleo gel esteja disposto em pelo menos uma porção das superfícies externas da almofada e, opcionalmente, em pelo menos porções do interior da almofada.

[0071] Em algumas modalidades, a almofada pode compreender um material adequado para revestir uma ferida que se dissolva quando usada, liberando o óleo gel. Tais materiais podem incluir materiais absorvíveis compreendendo colágeno, alginato, etc.

[0072] O termo emulsão refere-se a sistemas heterogêneos que consistem em dois líquidos que não são miscíveis entre si ou apenas miscíveis em uma extensão limitada, que são tipicamente designados como fases. Em uma emulsão, um dos dois líquidos é dispersado em outro líquido na forma de gotículas mínimas.

[0073] Em algumas modalidades, é fornecida uma emulsão que compreende o extrato de casca de vidoeiro sólido da presente descri-

ção. Outras modalidades fornecem emulsões que compreendem os óleos géis da presente descrição.

[0074] Em algumas modalidades, as emulsões da presente descrição incluem um emulsificante. Em certas modalidades, o emulsificante é (hidropropil)metil celulose. Em certas outras modalidades, as emulsões são substancialmente isentas de um emulsificante.

[0075] Para o tratamento de feridas na pele, espumas podem ser superiores aos óleos géis, porque espumas podem ser aplicadas a feridas quase sem toque, enquanto a aplicação de um óleo gel requer toque. As espumas são geralmente baseadas em emulsões onde um propulsor é misturado com a fase lipídica dispersa de uma emulsão.

[0076] A presente descrição fornece espumas que compreendem uma emulsão contendo extrato de casca de vidoeiro sólido, conforme descrito acima.

[0077] Em certas modalidades, a espuma compreende um óleo gel que consiste em cerca de 5% em peso a cerca de 10% em peso de extrato de casca de vidoeiro sólido e a emulsão é uma emulsão água-em-óleo constituída por óleo gel e cerca de 20% em peso a cerca de 30% em peso de água.

[0078] Em certas outras modalidades, a espuma compreende um óleo que consiste em cerca de 7% e a emulsão é uma emulsão água-em-óleo constituída por óleo gel e cerca de 25% em peso de água.

[0079] Em certas modalidades, as espumas da presente descrição compreendem adicionalmente um emulsificante. Emulsificantes são bem conhecidos na técnica como substâncias que estabilizam as emulsões e incluem tensoativos. Emulsificantes úteis na presente invenção são aqueles que são aceitáveis para uso farmacêutico, particularmente para contato com a pele ou ferida. Em algumas modalidades, emulsificantes adequados incluem ceras emulsionantes, álcool cetearílico, polissorbato 20, ceteato 20, etc. Em certas modalidades adicionais, o

emulsificante é selecionado do grupo que consiste em fosfatidil colina, diestearato de poligliceril-3-metil glucose e combinações dos mesmos.

[0080] Em certas modalidades, os óleos géis, emulsões e espumas da presente descrição compreendem adicionalmente um desinfetante. Em certas modalidades adicionais, o desinfetante é selecionado do grupo que consiste em etanol, propan-1-ol (n-propanol) e propan-2-ol (isopropanol). Em outras modalidades, os óleos géis, emulsões e espumas da presente descrição compreendem adicionalmente um antibiótico, particularmente antibióticos lipofílicos, tais como fluoroquinolonas, macrolídeos, tigeciclina, lincosamidas, rifampina, linezolida, tetraciclina e cloranfenicol.

[0081] Em certas modalidades, as espumas da presente descrição possuem certas propriedades físicas. Em algumas modalidades, o índice de espuma é maior que cerca de 2. Em outras aplicações, a emulsão usada na espuma exibe uma tensão de superfície interfacial maior do que cerca de 4 nM/m usando métodos conhecidos na técnica. O termo "índice de espuma", conforme usado neste documento, é a razão das densidades espumadas e não espumadas do material especificado. Por exemplo, o índice de espuma de uma espuma específica é a razão da densidade do material espumado para a densidade do material antes da formação de espuma.

[0082] A presente descrição também fornece recipientes pressurizados preenchidos com uma emulsão da presente invenção e um propulsor farmacologicamente aceitável, por meio do qual a emulsão forma uma espuma através da decantação de pelo menos uma porção da mistura do recipiente.

Métodos de uso de Extratos de Casca de Videiro Sólido

[0083] A presente descrição também fornece métodos de tratamento de uma ferida em um paciente, administrando topicamente uma quantidade eficaz de um óleo gel, uma emulsão ou uma espuma da

presente descrição a pelo menos uma porção da ferida.

[0084] Em certas modalidades, a ferida tratada é selecionada do grupo que consiste em queimaduras (tais como queimaduras moderadas a graves), lesões na pele cirúrgicas, lesões superficiais, feridas crônicas (tais como úlceras por pressão, úlceras diabéticas nos pés, úlceras venosas crônicas, úlceras por insuficiência arterial, etc.), tratamentos de pele estéticos (tais como tratamentos de pele com laser ablativo, feridas de peeling químico, dermoabrasão, etc.), feridas resultantes de reações adversas a fármacos (tais como necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite induzida por radiação, dermatite induzida por quimioterapia, etc.), doenças de pele raras (tais como epidermólise bolhosa, pênfigo vulgar, penfigoide, penfigoide bolhoso, pemphigus foliaceus, pyoderma gangrenoso, etc.) e combinações dos mesmos.

[0085] A presente descrição também fornece métodos de tratamento de epidermólise bolhosa em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar topicamente uma quantidade eficaz de um óleo gel, uma emulsão ou uma espuma da presente descrição a uma área de epidermólise bolhosa do paciente.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[0086] Todas as referências, artigos, publicações, patentes, publicações de patentes e pedidos de patentes citados neste documento são incorporados por referência em sua totalidade para todos os fins. No entanto, a citação de qualquer referência, artigo, publicação, patente, publicação de patente e pedido de patente citado neste documento não é, e não deve ser tomada como confirmação ou qualquer forma de sugestão que constitua uma técnica anterior válida ou forme parte do conhecimento geral comum em qualquer país do mundo.

REIVINDICAÇÕES

1. Extrato de casca de videiro sólido **caracterizado** pelo fato de que compreende pelo menos cerca de 70% em peso de betulina e um ou mais triterpenos selecionados a partir do grupo que consiste em ácido betulínico, ácido oleanólico, eritrodiol e lupeol.

2. Extrato de casca de videiro sólido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o extrato de videiro sólido tem um cromatograma de HPLC substancialmente idêntico à Figura 1 quando cromatografado de acordo com o seguinte método de HPLC:

Tempo (min)	Acetonitrila	Água	H ₃ PO ₄ (v/v)	Taxa de fluxo (ml/min)
0	30	70	0,1%	0,6
5	30	30	0,1%	0,6
15	98	2	0,1%	0,6
20	98	2	0,1%	0,6
21	30	70	0,1%	0,6
30	30	70	0,1%	0,6

Coluna: C18, 2,6 µm, 150 x 2,1 mm; detector: 210 e 320 nm;

em que o ácido betulínico tem um tempo de retenção relativo de cerca de 0,75 – 0,90, o ácido oleanólico tem um tempo de retenção relativo de cerca de 0,84-0,97, a betulina tem um tempo de retenção relativo de 1,00, o eritrodiol tem um tempo de retenção relativo de cerca de 1,25-1,40, e o lupeol tem um tempo de retenção relativo de cerca de 3,50-4,15.

3. Extrato de casca de videiro sólido, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que é preparado por um processo que compreende:

(a) colocar a casca de videiro em contato com um solvente farmacêuticamente aceitável, formando assim uma solução de extração que compreende betulina e um ou mais triterpenos;

(b) separar a casca de videiro da solução de extração;

(c) resfriar a solução de extração através da qual uma porção da betulina e um ou mais triterpenos cristaliza a partir da solução de extração resfriada;

(d) separar a betulina cristalizada e um ou mais triterpenos da solução de extração resfriada;

(e) secar a betulina cristalizada separada e um ou mais triterpenos para fornecer o extrato de casca de videoeiro sólido;

em que, se após a secagem, cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso do extrato de casca de videoeiro sólido seco da etapa (e) dispersado em óleo de girassol refinado forma um óleo gel.

4. Extrato de casca de videoeiro sólido, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que uma ou mais das etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

5. Extrato de casca de videoeiro sólido, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que duas ou mais das etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

6. Extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que as etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

7. Extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3-6, **caracterizado** pelo fato de que o solvente farmaceuticamente aceitável é um hidrocarboneto ou álcool, ou combinações dos mesmos.

8. Extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3-7, **caracterizado** pelo fato de que o solvente farmaceuticamente aceitável é um hidrocarboneto selecionado do grupo consistindo em n-pentano, n-hexano, ou n-heptano.

9. Extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o solvente farmaceuticamente aceitável é n-heptano, e o referido contato é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C por cerca de 8-12 minutos.

10. Extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3-9, **caracterizado** pelo fato de que na etapa (c), a solução de extração resfriada é supersaturada pelo menos cerca de 2 vezes.

11. Extrato de casca de vidoeiro sólido, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que a solução de extração resfriada é supersaturada cerca de 5 vezes.

12. Extrato de casca de videiro sólido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3-11, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade de solvente de extração residual não é maior do que cerca de 0,5% em peso.

13. Óleo gel **caracterizado** pelo fato de que compreende cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso de partículas do extrato de casca de videiro sólido, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-12, com um tamanho de partícula médio menor do que cerca de 50 μm , dispersado em cerca de 80% em peso a cerca de 99% em peso de um ou mais líquidos não polares.

14. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que as partículas de extrato de casca de videiro sólidas dispersas são o único agente formador de óleo gel no óleo gel.

15. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que compreende cerca de 10% em peso de partículas do extrato de casca de videiro sólido.

16. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 13 ou 15, **caracterizado** pelo fato de que líquido não polar compreende pelo menos um triglicerídeo.

17. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 13 ou 15, **caracterizado** pelo fato de que líquido não polar compreende pelo menos um C7 ou hidrocarboneto maior.

18. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que o líquido não polar compreende um ou mais óleos vegetais.

19. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o líquido não polar compreende óleo de girassol.

20. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-19, **caracterizado** pelo fato de que o líquido não polar tem um valor de peróxido menor do que cerca de 10.

21. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que o valor de peróxido não é maior do que cerca de 3.

22. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-21, **caracterizado** pelo fato de que o óleo gel é substancialmente isento de partículas de extrato de casca de vidoeiro sólidas com um tamanho maior do que cerca de 50 μm .

23. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-22, **caracterizado** pelo fato de que o óleo gel é estéril.

24. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que o óleo gel é esterilizado por irradiação ionizante em doses menores do que cerca de 20 kGy.

25. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que o óleo gel é esterilizado por irradiação ionizante em doses que variam de cerca de 11 a cerca de 20 kGy.

26. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-25, **caracterizado** pelo fato de que a segregação do líquido não polar do óleo gel é menor do que cerca de 10% após centrifugar a 25°C durante 30 min a 2750 g.

27. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-26, **caracterizado** pelo fato de que a viscosidade a 200/s do óleo gel varia de cerca de 0,5 a cerca de 4,0 Pa.s e o valor de tixotropia do óleo gel varia de cerca de 200 a cerca de 1200 Pa.s conforme medido de acordo com o método de viscosímetro rotativo descrito em Ph. Eur. 2.2.10 usando um viscosímetro de cone-placa.

28. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-27, **caracterizado** pelo fato de que a consistência do óleo gel varia de 300-3000 mN, conforme medido, de acordo com o uso de um analisador de textura.

29. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 13-28, **caracterizado** pelo fato de que compreende adicionalmente um desinfetante.

30. Óleo gel, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato de que o desinfetante é selecionado do grupo que consiste em etanol, n-propanol e isopropanol.

31. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-28, **caracterizado** pelo fato de que compreende adicionalmente um antibiótico lipofílico.

32. Curativo estéril **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) uma almofada, e

(b) uma camada terapeuticamente eficaz que compreende o óleo gel, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 13-31, disposta em pelo menos uma superfície da almofada.

33. Curativo estéril, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado** pelo fato de que a almofada é uma almofada absorvente.

34. Processo para preparar o extrato de casca de videiro sólido, conforme definido na reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) colocar a casca de videiro em contato com um solvente farmacologicamente aceitável, formando assim uma solução de extração que compreende betulina e um ou mais triterpenos;

(b) separar a casca de videiro da solução de extração;

(c) resfriar a solução de extração através da qual uma porção da betulina e um ou mais triterpenos cristaliza a partir da solução de extração resfriada;

(d) separar a betulina cristalizada e um ou mais triterpenos da solução de extração resfriada;

(e) secar a betulina cristalizada separada e um ou mais triterpenos para fornecer o extrato de casca de videiro sólido;

em que, após a secagem, cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso do extrato de casca de videiro sólido seco da etapa (e) dispersado em óleo de girassol refinado forma um óleo gel.

35. Processo, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado** pelo fato de que uma ou mais das etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

36. Processo, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado** pelo fato de que duas ou mais das etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

37. Processo, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado** pelo fato de que as etapas (a), (c) e (e) são realizadas nas seguintes condições:

(i) o referido contato da etapa (a) é realizado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 130°C;

(ii) o referido resfriamento da etapa (c) é realizado a uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 35°C;

(iii) a referida secagem da etapa (e) é realizada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 95°C a uma pressão menor do que cerca de 70 mbar.

38. Processo, de acordo com a reivindicação 34, **caracterizado** pelo fato de que o solvente farmacologicamente aceitável é um hidrocarboneto selecionado do grupo que consiste em n-pentano, n-hexano, ou n-heptano.

39. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-38, **caracterizado** pelo fato de que o solvente farmacologicamente aceitável é n-heptano, e o referido contato é realizado a uma temperatura de cerca de 115°C a cerca de 130°C por cerca de 8-12 minutos.

40. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-39, **caracterizado** pelo fato de que na etapa (c), a solução de extração resfriada é supersaturada pelo menos cerca de 2 vezes.

41. Processo, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** pelo fato de que a solução de extração resfriada é supersaturada cerca de 5 vezes.

42. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-41, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade de solvente de extração residual não é maior do que cerca de 0,5% em peso.

43. Emulsão, **caracterizada** pelo fato de que compreende o extrato de casca de videiro sólido, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-12.

44. Emulsão, **caracterizada** pelo fato de que compreende o óleo gel, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 13-31.

45. Emulsão, de acordo com a reivindicação 43 ou 44, **caracterizada** pelo fato de que a referida emulsão é uma emulsão água-em-óleo.

46. Emulsão, de acordo com a reivindicação 45, **caracteri-**

zada pelo fato de que é substancialmente isenta de emulsificante.

47. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43-46, **caracterizada** pelo fato de que consiste essencialmente no extrato de casca de vidoeiro sólido ou óleo gel, óleo e água.

48. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44-46, **caracterizada** pelo fato de que consiste no óleo gel, óleo e água.

49. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43-46, **caracterizada** pelo fato de que compreende adicionalmente um desinfetante.

50. Emulsão, de acordo com a reivindicação 49, **caracterizada** pelo fato de que o desinfetante é selecionado do grupo que consiste em etanol, n-propanol e isopropanol.

51. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43-46, **caracterizada** pelo fato de que compreende adicionalmente um antibiótico lipofílico.

52. Espuma, **caracterizada** pelo fato de que compreende a emulsão, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 43-51.

53. Espuma, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizada** pelo fato de que compreende adicionalmente um desinfetante.

54. Espuma, de acordo com a reivindicação 53, **caracterizada** pelo fato de que o desinfetante é selecionado do grupo que consiste em etanol, n-propanol e isopropanol.

55. Espuma, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizada** pelo fato de que compreende adicionalmente um antibiótico lipofílico.

56. Espuma, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52-55, **caracterizada** pelo fato de que a tensão superficial interfacial da emulsão é maior do que cerca de 4 mN/m.

57. Espuma, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52-56, **caracterizada** pelo fato de que o índice de espuma é maior que cerca de 2.

58. Espuma, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizada** pelo fato de que o óleo gel consiste em cerca de 5% em peso a cerca de 10% em peso de extrato de casca de vidoeiro sólido e a emulsão é uma emulsão água-em-óleo constituída por óleo gel e cerca de 20% em peso a cerca de 30% em peso de água.

59. Espuma, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizada** pelo fato de que o óleo gel consiste em cerca de 7% em peso de extrato de casca de vidoeiro sólido e a quantidade de água na emulsão é de cerca de 25% em peso.

60. Espuma, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52-56, **caracterizada** pelo fato de que compreende adicionalmente um emulsificante selecionado do grupo que consiste em fosfatidil colina, diestearato de poligliceril-3-metil glucose e combinações dos mesmos.

61. Recipiente pressurizado preenchido com uma mistura **caracterizado** pelo fato de que compreende a emulsão, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 43-51, e um propulsor farmacologicamente aceitável, em que a emulsão forma uma espuma após decantação de pelo menos uma porção da mistura do recipiente.

62. Método para tratar uma ferida em um paciente, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar topicamente o óleo gel, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 13-31, a pelo menos uma porção da ferida.

63. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-31, **caracterizado** pelo fato de que é para uso em um método de tratamento de uma ferida.

64. Método ou óleo gel para uso, de acordo com a reivindi-

cação 63, **caracterizado** pelo fato de que a ferida é selecionada do grupo que consiste em uma queimadura, lesões cirúrgicas na pele, lesões superficiais, feridas crônicas, úlceras por pressão, úlceras diabéticas nos pés, úlceras venosas crônicas, úlceras por insuficiência arterial, feridas de tratamentos de pele estética, feridas de tratamentos de pele com laser ablativo, feridas de peeling químico, feridas de dermoabrasão, feridas resultantes de reações a fármacos, feridas resultantes de necrólise epidérmica tóxica, feridas resultantes da síndrome de Lyell, feridas resultantes da síndrome de Stevens-Johnson e feridas resultantes da dermatite de radiação.

65. Método para tratar uma ferida em um paciente, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar topicamente a emulsão, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 43-51, a pelo menos uma porção da ferida.

66. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43-51, **caracterizada** pelo fato de que é para uso em um método de tratamento de uma ferida.

67. Método ou emulsão para uso, de acordo com a reivindicação 66, **caracterizado** pelo fato de que a ferida é selecionada do grupo que consiste em queimaduras, lesões cirúrgicas na pele, lesões superficiais, feridas crônicas, úlceras por pressão, úlceras diabéticas nos pés, úlceras venosas crônicas, úlceras por insuficiência arterial, feridas de tratamentos de pele estética, feridas de tratamentos de pele com laser ablativo, feridas de peeling químico, feridas de dermoabrasão, feridas resultantes de reações a fármacos, feridas resultantes de necrólise epidérmica tóxica, feridas resultantes da síndrome de Lyell, feridas resultantes da síndrome de Stevens-Johnson e feridas resultantes da dermatite de radiação.

68. Método para tratar uma ferida em um paciente, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar topicamente a es-

puma, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 52-60, a pelo menos uma porção da ferida.

69. Espuma, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52-60, **caracterizada** pelo fato de que é para uso em um método de tratamento de uma ferida.

70. Método ou espuma para uso, de acordo com a reivindicação 69, **caracterizado** pelo fato de que a ferida é selecionada do grupo que consiste em queimaduras, lesões cirúrgicas na pele, lesões superficiais, feridas crônicas, úlceras por pressão, úlceras diabéticas nos pés, úlceras venosas crônicas, úlceras por insuficiência arterial, feridas de tratamentos de pele estética, feridas de tratamentos de pele com laser ablativo, feridas de peeling químico, feridas de dermoabração, feridas resultantes de reações a fármacos, feridas resultantes de necrólise epidérmica tóxica, feridas resultantes da síndrome de Lyell, feridas resultantes da síndrome de Stevens-Johnson e feridas resultantes da dermatite de radiação.

71. Método para tratamento de epidermólise bolhosa em um paciente com necessidade do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar topicamente a uma área de epidermólise bolhosa do paciente o óleo gel, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 13-31.

72. Óleo gel, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13-31, **caracterizado** pelo fato de que é para uso em um método de tratamento de epidermólise bolhosa.

73. Método para tratamento de epidermólise bolhosa em um paciente com necessidade do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar topicamente a uma área de epidermólise bolhosa do paciente a emulsão, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 43-51.

74. Emulsão, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 43-51, **caracterizada** pelo fato de que é para uso em um método de tratamento de epidermólise bolhosa.

75. Método para tratamento de epidermólise bolhosa em um paciente com necessidade do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar topicamente a uma área de epidermólise bolhosa do paciente a espuma, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 52-60.

76. Espuma, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52-60, **caracterizada** pelo fato de que é para uso em um método de tratamento de epidermólise bolhosa.

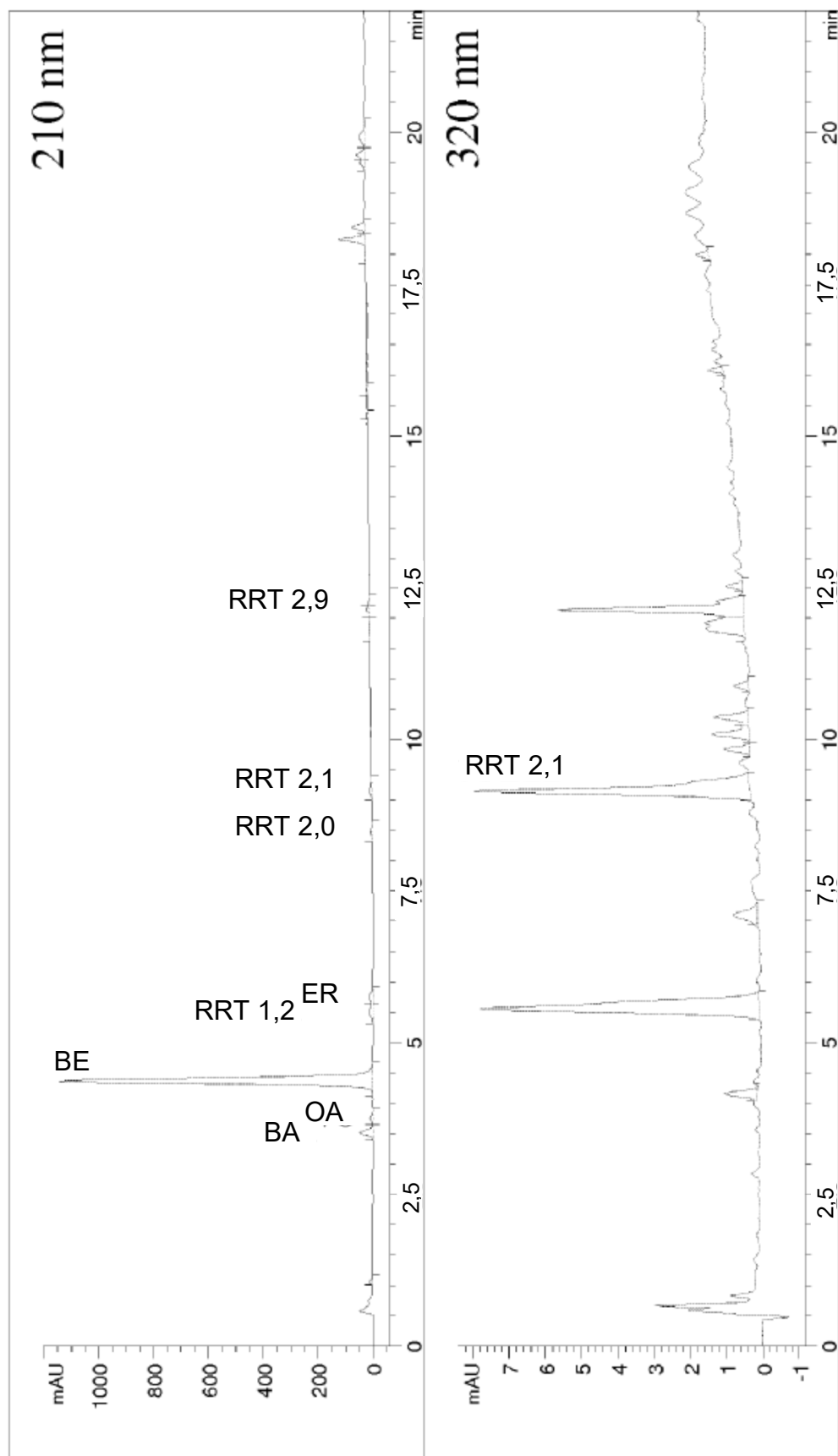


FIG. 1

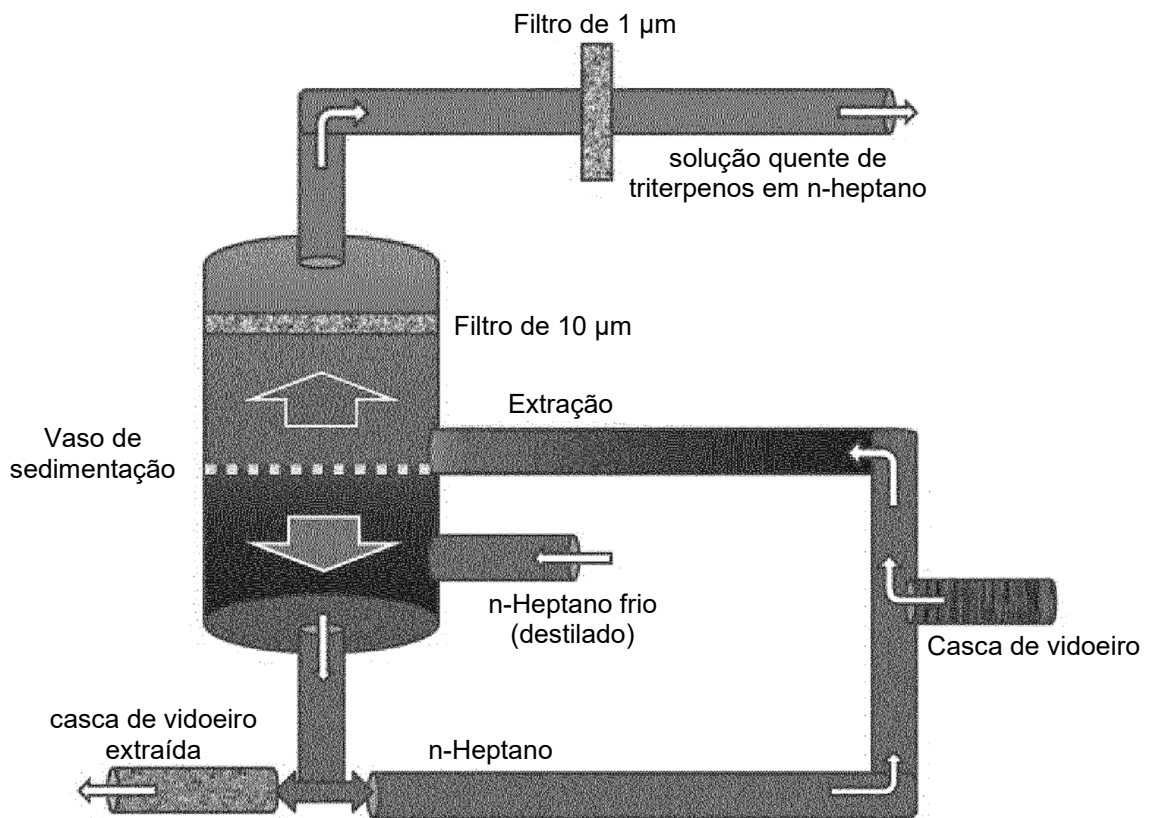


FIG. 2

RESUMO

Patente de Invenção: **"EXTRATOS DE CASCA DE VIDOUEIRO CONTENDO BETULINA E SUA FORMULAÇÃO"**.

A presente descrição refere-se a extratos de casca de vidoeiro, métodos de produção de tais extratos, composições farmacêuticas estáveis contendo tais extratos e métodos de uso de tais extratos. Os extratos de casca de vidoeiro da presente descrição contêm triterpenos, que são conhecidos por melhorar a cicatrização de feridas.