



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

(21) PI 1006729-9 A2



(22) Data do Depósito: 12/04/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 06/10/2020

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

(51) Int. Cl.: A61K 9/14; A61K 31/575; A61K 9/107; A61K 47/36.

(30) Prioridade Unionista: 13/04/2009 IN 960/MUM/2009.

(71) Depositante(es): SULUR SUBRAMANIAM VANANGAMUDI.

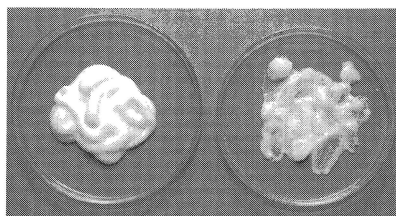
(72) Inventor(es): MADHAVAN SRINIVASAN; NEELAKANDAN NARAYANAN CHULLIEL; SULUR SUBRAMANIAM VANANGAMUDI; KUPPUSAMY SENTHILKUMAR.

(86) Pedido PCT: PCT IB2010051552 de 12/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/119385 de 21/10/2010

(85) Data da Fase Nacional: 10/10/2011

(57) Resumo: CREME MEDICINAL DE ÁCIDO FUSÍDICO PREPARADO UTILIZANDO FUSIDATO DE SÓDIO E INCORPORANDO UM BIOPOLÍMERO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO. A presente invenção se refere a uma composição medicinal para o tratamento de infecções bacterianas da pele 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 quitosana, b) um ingrediente ativo 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 oxigênio criado usando gás inerte, preferivelmente nitrogênio. 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 atualmente disponíveis.



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

CAMPO DA INVENÇÃO

5 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 quitosana e o processo de preparação do mesmo e sua utilização no tratamento dessas infecções e
10 feridas. Além disso, o ácido fusídico no dito creme que foi gerado *in situ* usando fusidato de sódio como princípio ativo farmacêutico (API) de partida.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Inúmeros tratamentos, tópico e sistêmico, estão disponíveis
15 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 sistêmica tipicamente empregam pelo menos um princípio ativo farmacêutico (API) em combinação com um componente
20 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 contato com a pele por
25 prover uma ampla superfície de contato 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 contato e reação com moléculas de oxigênio durante fabricação, manipulação e

processamento do creme. Isto apresenta sérias implicações a sua estabilidade química e resulta em rápida redução na potência do API (ácido fusídico) na formulação final do creme.

5 A degradação devido à oxigenação é a principal causa da instabilidade dos cremes de ácido fusídico atualmente disponíveis. A tabela 1 mostra que a degradação nas amostras de API (ácido fusídico) expostas ao oxigênio 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.

10 Sabe-se que quanto maior o tempo de exposição do ácido fusídico como matéria-prima do API ao oxigênio, 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.

15 Como uma alternativa para o ácido fusídico, o fusidato de sódio é conhecido por estar sendo utilizado para fazer medicamentos dermacêuticos 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
20 invés de pomadas para aplicação tópica.

Vários aspectos do ácido fusídico como um API são conhecidos:

- Ser termolábil;
- Estar disponível em formulações de creme;
- 25 • 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 úmido envolve secagem e posterior manipulação o qual deteriora o ácido fusídico devido à exposição ao oxigênio.

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

5 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 oxigênio em recipientes farmacêuticos com gases inertes, tais como, nitrogênio, dióxido de carbono, hélio e similares.
- 10 • evitar o contato do medicamento com íons de metal pesado os quais catalisam a oxidação,
- armazenar o API em temperaturas reduzidas por toda sua vida de prateleira antes do processamento.

Na pratica isso significa controles mais restritos durante
15 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
20 apresentará maior estabilidade que a estabilidade do 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
25 dermatológicas e os métodos de tratamento disponíveis para eles. Doenças de pele podem ser amplamente classificadas como aqueles 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.

5 Composições antibacterianas ou antifúngicas são aplicadas, por sua vez e a resposta monitorada 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

10 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

15 ingredientes farmacêuticamente ativos. A composição de tais formulações é a base para aprimorar seu perfil químico/físico/bioliberação.

Várias doenças de pele causada pela inflamação bacteriana e ataques bacterianos levam ao prurido e coceiras subsequentes, que,

20 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

25 comprometida (cortes, feridas, infecções, inflamações, escoriações, etc.) não são apenas sobre a prevenção, controle, 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

5 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 suscetíveis a infecções

10 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 chances de infecções secundárias. O foco desses tratamentos, que são administrados através de cremes, loções, pomadas é sobre a ação de ingredientes farmacêuticos ativos. Bases de

15 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

20 tratamento dermatológico existente 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

25 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:

- Formulações dermatológicas tópicas podem proporcionar a cura ou regeneração da pele além da atividade dos principais API's de tal forma que o efeito terapêutico dos principais API's seja reforçado.

- A adição de polímeros biologicamente ativos (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 otimizadas para melhorar e complementar os resultados da terapia na fase de concepção do medicamento em si.

- Incorporação de um polímero excipiente funcionalmente bioativo 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 contato 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 composição que
5 compreende uma combinação de ácido fusídico com corticosteróides, especialmente, mometasona ou halobetasol. Os inventores da [publicação internacional WO 2009/063493 surpreendentemente descobriram que a ação antibiótica do ácido fusídico e o efeito antiinflamatório do corticosteróide, como mometasona onde ambos
10 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 ação antibiótica de ácido fusídico e o efeito antiinflamatório do corticosteróide, como halobetasol,
15 onde ambos desempenham papéis importantes na prevenção de infecções bacterianas secundárias em pacientes com dermatoses não-infecciosas e em tratamento de dermatoses infecciosas responsivas aos esteróides, dermatose secundária infectadas, incluindo dermatite secundária de contato infectada, dermatite de contacto alérgica,
20 dermatite atópica, psoríase 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
25 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 contato, 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
5 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
10 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.
- 15 - 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.
- 20 - 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
25 pelos API's principais e sirva a uma melhor proposta de ser um mero carreador ou mecanismo de liberação.

OBJETIVOS E VANTAGENS DA INVENÇÃO

Portanto, é um objeto da presente invenção fornecer um processo de preparação de um creme medicinal que contenha ácido

5 fusídico como API ativo, 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 quitosana que proporcionará um tratamento eficaz contra infecções bacterianas e também auxiliar ativamente pele rejuvenescer.

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

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

- Possam proporcionar a cicatrização da pele ou regeneração além da atividade do fusidato de sódio de tal forma que o efeito terapêutico do API principal é reforçado.
- Contenham polímeros biologicamente ativos (os chamados 15 biopolímeros), sem comprometer a estabilidade das formulações que possam ser comprometidas se o biopolímero correto não for selecionado.
- Incorporem um polímero excipiente funcionalmente bioativo na matriz do creme, mantendo a estabilidade funcional do API em um formato 20 dose única.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 mostra a natureza não-homogênea dos cremes contendo quitosana com excipientes não-compativeis, como carbômero.

25 A figura 2 demonstra a formação de filme usando quitosana.

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

10 Os ingredientes ativos, ou seja, a quitosana 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 contato da pele humana com a composição acima identificada.

15 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 oxigênio criado usando gás inerte, de preferência, nitrogênio e quitosana. O

20 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

25 base de creme compreendendo um conservante, um ácido, um co-solvente, um tensoativo 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 umectante, ou qualquer combinação destes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Discutimos anteriormente os aspectos conhecidos das
5 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
10 de sódio como API. O fusidato de sódio não é considerado inerentemente mais estável como API do que o ácido fusídico.

- Cremes contendo quitosana 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
15 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 Depositante realizou experimentos com fusidato
20 de sódio para avaliar a sua estabilidade. Eles podem ser vistos na tabela 2 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
25 foi efetuado através de um método de HPLC *in-house* desenvolvido pelo Depositante, cujo acredita ser um método indicador de estabilidade real ao contrário do método de titulação sugerido na Farmacopéia 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 Amostra	Condições	*Inicial (%)	Ensaio do Ácido Fusídico (%)		Porcentagem de Diminuição (%)		Obs.
			Titulação	HPLC	Titulação	HPLC	
1	RT (aberto)	100,6	99,21	92,93	1,39	7,67	API analisado após 3 meses
2	RT (fechado)		99,02	94,37	1,58	6,23	
3	45°C (aberto)		98,52	89,52	2,08	11,08	
4	45°C (fechado)		99,10	92,12	1,50	8,48	

5 Nome da amostra: Ácido fusídico (Farmacopéia Britânica – (FB)).

Embalagem: Placa de *Petri* Aberta e Fechada.

ANÁLISES 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

10

TITULAÇÃO

Nome da amostra: Fusidato de Sódio (Farmacopéia Britânica – (FB)).

Embalagem: Placa de *Petri* Aberta e Fechada.

N. da Amostra	Condições	*Inicial (%)	Ensaio do Ácido Fusídico (%)		Porcentagem de Diminuição (%)		Obs.
			Titulação	HPLC	Titulação	HPLC	

1	RT (aberto)	98,7	97,71	96,25	0,99	2,45	API analisado após 3 meses
2	RT (fechado)		98,85	97,67	-0,15	1,03	
3	45°C (aberto)		97,07	92,65	1,63	6,05	
4	45°C (fechado)		97,16	92,96	1,54	5,74	

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 Depositante explorou a possibilidade de elaborar um creme (ao invés de uma pomada) contendo quitosana 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 atualmente disponíveis contendo ácido fusídico.

5 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
10 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 Depositante descreve um processo para a fabricação de
15 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 oxigênio criado utilizando um gás inerte, preferencialmente, nitrogênio por lenta adição de um ácido, em uma forma molecular de dispersão (devido à presença de um
20 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 oxigênio atmosférico criado
25 utilizando gás inerte, preferencialmente, nitrogênio. 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

tensoativo 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 diretamente sobre a pele humana devido sua dureza.

O componente base usualmente contém um biopolímero, tensoativos 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 selecionado de um grupo composto por um antioxidante, um agente quelante e um umectante 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 oxigênio sob purga com gás inerte e aplicação de vácuo o gás inerte sendo preferencialmente, nitrogênio. 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:

- 5 - Formulações dermatológicas tópicas podem proporcionar a cura ou regeneração da pele além da atividade dos principais API's de tal forma que o efeito terapêutico dos principais API's seja reforçado.
- A adição de polímeros biologicamente ativos (os chamados biopolímeros) é um processo complexo em que a estabilidade das
10 formulações pode ser comprometida se o biopolímero correto não for selecionado.
- Incorporação de um polímero excipiente funcionalmente bioativo na matriz creme, mantendo a estabilidade funcional do API em um formato de dose única do creme dermacêutico envolve a resolução de problemas
15 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 frameticina,
20 quinidoclor, iodopovidona, sisomicina, nitrofuril e seus similares.

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

QUITOSANA

A quitosana é um polissacarídeo linear composto por
25 ligações β -(1-4)-D-glucosamina (unidade desacetilada) e N-acetil-D-glucosamina (unidade acetilada). A quitosana é conhecida por ter um número de usos comerciais na agricultura e horticultura, tratamento de água, indústria química, farmacêutica e biomédica.

Suas conhecidas propriedades incluem acelerar a coagulação sanguínea. No entanto, não é conhecido por técnicos no assunto que o comportamento da quitosana com um ingrediente ativo farmacêutico, como um agente antibacteriano ou antifúngico precisa ser
5 tratado com precaução.

Ela é conhecida por ter propriedades de formação de filme, mucoadesiva e aumento de viscosidade e tem sido utilizada como aglutinante e um agente desintegrante em formulações de comprimidos.

A quitosana geralmente absorve a umidade da atmosfera/
10 ambiente e a quantidade absorvida depende do teor de umidade inicial, temperatura e a umidade relativa do ambiente.

É considerada 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
15 caranguejos.

A quitosana, devido à sua propriedade física única acelera a cura de feridas e cicatrização. É positivamente carregada e solúvel em solução ácida a neutra. A quitosana é bioadesiva e se liga prontamente a superfícies carregadas negativamente, tais como as membranas das
20 mucosas. A quitosana aumenta o transporte de drogas polares através das superfícies epiteliais. As propriedades da quitosana permitem a ela coagular o sangue rapidamente, e recentemente ganhou a aprovação nos EUA para uso em bandagens e outros agentes hemostáticos.

A quitosana é não-alérgica e tem propriedades naturais
25 antibacterianas, adicionalmente, reforçando seu uso. Como um biomaterial formador de micro-filme, a quitosana auxilia na redução da extensão da ferida, controla a permeabilidade ao oxigênio 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. Ela também atua como um hidratante. Também é útil no tratamento de cortes de rotina e pequena feridas, queimaduras, quelóides, úlceras diabéticas e úlceras venosas. A quitosana utilizada na presente
5 invenção mostra-se em vários pesos moleculares variando de 1 kdal a 5.000 kdal.

A quitosana é discutida no fórum da Farmacopéia Americana (USP) em relação à sua categoria de excipiente funcional. Uma vez que a quitosana é basicamente um polímero, ela está
10 disponível em vários graus, dependendo do peso molecular. Os vários graus de quitosana incluem quitosana de cadeia longa, quitosana de cadeia média e quitosana de cadeia curta. Os graus de cadeia longa, média e de curta correspondem diretamente ao peso molecular da quitosana.

15 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.

20 O peso molecular da quitosana desempenha um papel importante na formulação. Quitosana de maior peso molecular fornece uma maior viscosidade ao sistema e quitosana de baixo peso molecular transmite uma menor viscosidade ao sistema.

No entanto, a quitosana de grau de cadeia média
25 proporcionou um ótimo nível de viscosidade para a formulação. Uma vez que a forma de dosagem é um creme, níveis adequados de viscosidade são necessários para atingir um bom espalhabilidade sobre a pele.

Os inventores decidiram pela quitosana de grau de cadeia média para a presente invenção, uma vez que transmitiu as propriedades reológicas necessárias ao creme, sem comprometer a atividade terapêutica dos ativos, por exemplo, fusidato de sódio como
 5 princípio ativo e quitosana. A concentração de quitosana 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
 10 utilizados na pele para infecções bacterianas causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA), etc.

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

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

FUSIDATO DE SÓDIO

20 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.

25 A fórmula molecular do fusidato de sódio é $C_{31}H_{47}$. 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 protéica 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.

5 Embora as células bacterianas parem de se dividir por volta de 2 minutos após o contato 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 inativo contra bactérias gram-negativas. Acredita-se que as diferenças de atividade contra organismos
10 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 devido,
15 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
20 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
25 aplicação na pele. Cremes são emulsões semi-sólidas, que são misturas de óleo e água, em que API's (ingredientes ativos 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
5 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;
- 10 - 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
15 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 bebê recém-nascido está mais perto do neutro (pH 7), mas
20 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
25 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 ativos 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 ativo 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 quitosana 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 ativo em uma pomada está na forma não-ionizada, a penetração na pele é lenta.

É essencial que o ingrediente ativo penetre na pele para a eficácia biodérmica ideal. O tamanho de partícula do ingrediente ativo desempenha um papel importante aqui. É necessário que o ingrediente ativo 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 atividade antibacteriana e de cicatrização da ferida dos ingredientes ativos, que estão disponíveis na forma coloidal de tamanho ultra-micro, o que aumenta a penetração cutânea.

**JUSTIFICATIVA PARA COMBINAR ÁCIDO FUSÍDICO PREPARADO A PARTIR DE
FUSIDATO DE SÓDIO E QUITOSANA:**

Inúmeros tratamentos tópicos são empregados atualmente para o tratamento de infecções bacterianas. No entanto não existe uma
5 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 quitosana, um biopolímero com
10 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
15 com qualquer antibactericida tópico foi o início relativamente lento do efeito.

Através do emprego de fusidato de sódio e quitosana em uma formulação, as propriedades de ambos, antibactericida e a quitosana, são otimizados. Como a quitosana é material formador de
20 filme, biocompatível e antialérgico ela auxilia a proteger a pele, agindo como uma barreira. Além disso, ela controla o sangramento superficial causado pelo arranhão e também interrompe a mobilidade dos patógenos, devido à sua carga catiônica.

As propriedades dos aspectos regenerativos da pele do
25 fusidato de sódio e da quitosana 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 da quitosana na formulação cuida de muitos atributos, que são considerados essenciais no tratamento de doenças da pele. A combinação da quitosana 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 da quitosana usada em combinação com ácido fusídico preparado *in situ* a partir de fusidato de sódio.

10 **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 direto de mera adição. O inventor descobriu que a compatibilidade do excipiente funcional, tais como, a quitosana 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 carbômero que foram diversas vezes usados como agentes de estabilização, não podem ser utilizados em combinação com biopolímeros funcionais, tais como, a quitosana.

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 umectantes, emulsificantes, agentes de solubilização intensificadores de liberação, etc.

Geralmente polímeros e surfactantes podem ou não possuir carga iônica. Eles podem ser de natureza aniônica, catiônica ou não-iônica. Se os excipientes aniônicos são incluídos na formulação eles

interagem com excipientes catiônicos da formulação e produzem produtos que não são homogêneos, não esteticamente atraente e dão origem a produtos indesejados, possíveis alérgenos, impurezas, substâncias tóxicas, etc., devido à incompatibilidade.

5 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 selecionaram os excipientes que incluíram os polímeros e surfactantes para o desenvolvimento de
10 uma formulação. Um estudo completo foi realizado após a triagem dos excipientes em curta lista. As possíveis interações entre os excipientes foram focalizadas e experimentos detalhados foram realizados.

Para citar alguns exemplos sobre a interação aniônico-catiônica na forma de dosagem de creme os inventores propuseram
15 algumas formulações de fusidato de sódio (ver tabelas 3 a 7), contendo goma xantana e quitosana, polímero de ácido acrílico e quitosana, lauril sulfato de sódio e quitosana, docusato de sódio e quitosana e goma arábica e quitosana. Os resultados indicam claramente a ocorrência de interações que foram muito visíveis e observando-se grumos em todo o
20 sistema. O produto final também não estava esteticamente atraente, sem homogeneidade. A figura 1 anexa mostra claramente a interação entre a quitosana e excipientes aniônicos inadequados. Com base nas observações e no completo conhecimento sobre os excipientes, os inventores chegaram a uma fórmula robusta, sem qualquer
25 possibilidade de interação.

TABELA 3

CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANA E GOMA XANTANA

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
------------------	--------------	------------

1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosana	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	Hidrogênio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

TABELA 4**CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANA E POLÍMERO DE ÁCIDO****ACRÍLICO**

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosana	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	Hidrogênio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

TABELA 5

CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANA E LAURIL SULFATO DE SÓDIO

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosana	0,25
3	Ácido láctico	0,1
4	Lauril Sulfato de sódio	1,0
5	Álcool cetosteárilico	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	Hidrogênio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

TABELA 6

CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANA E DOCUSATO DE**SÓDIO**

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosana	0,25
3	Ácido láctico	0,1
4	Docusato de sódio	1,0
5	Álcool cetosteárilico	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	Hidrogênio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

TABELA 7**CREME DE ÁCIDO FUSÍDICO INCORPORANDO QUITOSANA E GOMA ARÁBICA**

N. da Amostra	Ingredientes	% (p/p)
1	Fusidato de sódio (equivalente a Ácido fusídico 2%)	2,08
2	Quitosana	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	Hidrogênio ortofosfato dissódico	0,5
14	Água purificada	40,0

Os produtos acima (tabelas 3 a 7) são exemplos de produtos que não formam cremes homogêneos, e produzem cremes não-homogêneos do tipo ilustrado na figura 1. Ainda, as proporções estabelecidas nestes exemplos são as únicas que um técnico no assunto
5 pode usar com base no conhecimento disponível atualmente. 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
10 aspectos, tais como, a proteção da pele, o sangramento no local, a mobilidade de patógenos 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
15 preenche esta lacuna através da incorporação de quitosana e atesta os benefícios exigidos de proteção da pele (por meio da propriedade formação de filme), parando o sangramento (por meio de propriedade de

coagulação do sangue) e imobilização de microrganismos patogênicos (devido sua propriedade eletrostática catiônica).

A adição do valor terapêutico pela incorporação de um excipiente funcional na forma de uma quitosana, 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;
- 10 - imobilização eletrostática de microrganismos da superfície devido à carga catiônica 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.

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

- na identificação do valor complementar terapêutico que tal incorporação oferece;
- 20 - 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 chances de eliminar a raiz do problema de pele e ao mesmo tempo permitindo que a pele se regenere.

Durante as condições dermatológicas, terapias atualmente 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

Reduzir 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
5 compreendendo pelo menos um de cada conservante, tensoativos primário e secundário, um material ceroso, um co-solvente, um ácido e água, de preferência água purificada.

REALIZAÇÃO N.º. 1

Um creme medicinal como divulgado na incorporação
10 preferida n.º. 1, em que o dito creme ainda compreende qualquer de um grupo composto por um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente quelante, um umectante, ou qualquer combinação destes.

REALIZAÇÃO N.º. 2

Um novo creme dermacêutico como divulgado na
15 incorporação preferida n.º. 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
20 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 quitosana, adicionado em uma quantidade entre cerca de 0,01% e cerca de 1%, em peso, de preferência
25 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 emulsificantes primários e secundários são selecionados 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 selecionados 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 selecionado 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 selecionado 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 selecionado 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 n°. 1, e na realização n°. 2, compreendendo ainda um agente tamponante que é selecionado a partir de um grupo composto por hidrogênio ortofosfato dissódico, hidrogênio 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 n°. 1 e nas realizações n°. 2 e n°. 3, ainda compreendendo um antioxidante que é selecionado de um grupo compreendendo

5 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 n°. 1 e nas realizações n°. 2 a n°. 4, compreendendo ainda um

10 agente quelante que é selecionado 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 n°. 1 e nas realizações n°. 2 a n°. 5, compreendendo ainda um

15 umectante que é selecionado 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)

20 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

25 de sódio como API de partida e convertendo-o *in situ* em ácido fusídico sob ambiente livre de oxigênio 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%
5 (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 selecionado a partir de um grupo composto por metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potássio, ácido benzóico e similares, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos, em
10 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,
- 15 d. adicionar material ceroso selecionado 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
20 oleosa e fundir a dita cera por aquecimento em 70°C a 80°C,
- e. adicionar ao dito recipiente da fase oleosa um emulsificante primário, preferencialmente na forma de um surfactante não-iônico selecionado de um grupo composto por álcool cetoestearílico, Cetomacrogol-1000, individualmente ou qualquer combinação dos mesmos,
25 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 emulsificante secundário selecionado 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. resfriar 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 resfriamento na camisa do recipiente de mistura,
- h. em um recipiente do API adicionar um co-solvente selecionado 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, nitrogênio, 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, selecionado a partir de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido lático 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
5 de gás inerte e sob vácuo de -1.000 para -300 mm de mercúrio, dito gás inerte sendo preferencialmente nitrogênio,

k. em um recipiente separado adicionar um ácido selecionado de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e
10 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%
15 (p/p) para formar uma mistura e dissolver o dito polímero, quitosana 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
20 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 nitrogênio,

m. resfriamento do conteúdo do recipiente de mistura a 30°C a 37°C
25 usando circulação de água gelada a partir de uma torre de resfriamento 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 Nº. 8

Em uma realização da presente invenção, o co-solvente da etapa h da realização n. 7 acima também serve como um umectante. No entanto, em uma outra realização da invenção, um umectante adicional
5 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 Nº. 9

10 Em uma outra realização da presente invenção o processo descrito na realização n. 8 incorpora ainda a adição de um agente quelante selecionado 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
15 preferência de 0,5% (p/p), de preferência mais de 0,1% (p/p).

REALIZAÇÃO Nº. 10

Ainda, em outra realização da presente invenção o processo descrito nas realizações n. 8 e n. 9 ainda incorporam um agente tamponante selecionado a partir de um grupo composto por hidrogênio
20 ortofosfato dissódico, hidrogênio 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 Nº. 11

Ainda, em uma realização da presente invenção o processo
25 descrito nas realizações n. 8 a n. 10 incorpora ainda um antioxidante selecionado 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:

- 5 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 selecionado a partir de um grupo composto por metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potássio, ácido benzóico e
10 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,
- 15 c. adicionar ao dito recipiente de fase aquosa da etapa b, um agente quelante selecionado 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).
- 20 d. adicionar ao dito recipiente de fase aquosa da etapa c, um agente tamponante selecionado a partir de um grupo composto por hidrogênio ortofosfato dissódico, hidrogênio 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).
- 25 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 selecionado 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
- 5 emulsificante primário, preferencialmente na forma de um surfactante não-iônico selecionado 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
- 10 preferivelmente, 12,5% (p/p), e opcionalmente, um emulsificante secundário selecionado 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
- 15 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
- 20 completamente, preferencialmente, usando um agitador de 10 a 50 RPM para formar uma emulsão,
- i. resfriar 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 resfriamento na camisa do recipiente de mistura,
- 25 j. em um recipiente do API adicionar um co-solvente selecionado 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 selecionado 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, nitrogênio, 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, selecionado 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 nitrogênio,
- n. em um recipiente separado adicionar um ácido selecionado 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, quitosana
5 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
10 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 nitrogênio,

p. resfriamento 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
15 resfriamento 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 umectante. No entanto, em uma realização da invenção, um umectante adicional
20 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 de 25% (p/p).

25 O creme obtido utilizando o processo da presente invenção é homogêneo 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 ativo penetre a pele para a eficácia biodérmica ideal. O tamanho de partícula do ingrediente ativo desempenha um papel importante aqui. É necessário que o ingrediente ativo 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
Presente Invenção	2,33	16,30	10,01	3,982	0,397
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
5 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
10 outra vantagem clara do produto divulgado aqui sobre os produtos disponíveis no mercado.

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

A Depositante selecionou 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
20 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
25 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 diretrizes ICH e uma

comparação dos estudos de estresse feitos para produtos “*in-house*” com aquelas amostras de produtos comparáveis comercialmente disponíveis.

DADOS EXPERIMENTAIS

5 Experimentos da estabilidade do API foram realizados (ver tabelas 10 a 15) utilizando o produto da presente invenção e produtos disponíveis no mercado atualmente. 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
10 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
15 tempo. Cada grama do produto da presente invenção usado para os testes contém fusidato de sódio como princípio ativo em uma quantidade necessária para produzir ácido fusídico 2% (p/p) no produto acabado.

O produto usado para os testes de estudos de estabilidade,
20 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
25 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) + QUITOSANA 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	Quitosana	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	14,01	4

12	Hidrogênio 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%

5 **TABELA 10: TESTE DE DESCRIÇÃO, N°. DO LOTE SCC-41**

Parâmetro Medido: Aparência física

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

Método de Medição: Observação a olho nu.

Condições	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	6º mês
40°C 75% UR	Creme homogêneo do branco ao viscoso esbranquiçado	mesmo que o inicial	mesmo que o inicial	mesmo que o inicial	mesmo que o inicial
30°C 65% UR	---	Ok	Ok	Ok	Ok
25°C 60% UR	---	Ok	Ok	Ok	Ok
Ciclo de temperatura	---	Ok	---	---	---
Congelar - descongelar	---	Ok	---	---	---

10 **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	1º mês	2º mês	3º mês	6º 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 amostra	Nome dos produtos e detalhes	Análise I (%)			Análise II (%)			Diminuição média das Análises I & Análise II
		Inicial	Após Autoclave	Diminuição em %	Início	Após Autoclave	Diminuição em %	
1	Presente Invenção	110,47	104,61	5,86	110,62	104,86	5,76	5,81
2	Amostra A	101,81	91,79	10,02	100,93	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	110,47	98,56	11,91	110,2	99,21	10,99	11,45
5	Amostra D	101,3	94,84	6,46	102,13	94,65	7,48	6,97
6	Amostra E	100,99	94,51	6,48	100,21	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	104,75	93,19	11,56	103,25	93,12	10,13	10,84
9	Amostra H	101,26	88,35	12,91	100,86	87,98	12,88	12,89
10	Amostra I	101,58	87,06	14,52	100,61	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 ativo (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 Degradação Oxidativa (30% de uma solução de peróxido de hidrogênio 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 significativa do API (indicado pela diminuição da porcentagem 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 ambientes 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 atualmente 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 atividade 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	Controle positivo (Penicilina G)	10 unidades	21 - 27	Resistente
3	Controle 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 atividade antimicrobiana/ antibacteriana adequada para o tratamento de infecções bacterianas primárias e secundárias.

- 5 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 adotada na presente invenção.

MÉTODO DE APLICAÇÃO DO CREME:

- 10 O creme é aplicado após a limpeza completa e secagem da área afetada. O creme deve ser aplicado suficientemente para cobrir a pele afetada 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 - contração da
5 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 atividade de cura da excisão do creme da presente
10 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 contração da ferida observado ao longo de um período indicou que o creme da presente invenção proporciona melhoria significativa da contração da ferida do que a alcançada pela aplicação de um creme
15 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
20 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
25 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:

5 É evidente a partir figura 1 que a quitosana não perde sua propriedade de formação de filme na presença dos excipientes utilizados nas preparações de creme na presente invenção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

10 É evidente que as propriedades da quitosana, quando utilizada em formulações contendo os excipientes utilizados na atual invenção não estão comprometidas. Isto foi conseguido através de uma cuidadosa seleção dos excipientes. Por exemplo, nossos experimentos mostram que excipientes amplamente utilizados, tais como, goma xantana ou carbômero precipitam em combinação com quitosana, devido às interações catiônicas e aniônicas.

15 O impacto terapêutico, como observado a partir da experimentação animal, da adição de quitosana 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	Crems existentes	Produtos da Presente Invenção
1. Tempo de coagulação sanguínea	Nenhum reivindicado explicitamente	Redução estatisticamente significativa 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 da

		quitosana.
3. Suporte de crescimento epidérmico	Nenhum reivindicado explicitamente	Sabe-se que a quitosana possui propriedades que tem ação complementar significativa no crescimento epidérmico. Este aspecto funcional da quitosana 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 ± SE (dias)	Valor P	Estatística significativa
Período de Epitelização	Controle	21,75 ± 0,25	---	---
	Presente Invenção	17,25 ± 1,5	0,042	Significante
% de contração da ferida (média ± SEM) no 4º dia após a inflição	Controle	0,028 ± 3,76	---	---
	Presente Invenção	34,03 ± 5,66	0,004	Significante

% de contração da ferida (média ± SEM) no 8º dia após a inflicção	Controle	15,63 ± 4,24	---	---
	Presente Invenção	53,4 ± 3,9	0,0001	Significante
% de contração da ferida (média ± SEM) no 12º dia após a inflicção	Controle	23,4 ± 3,44	---	---
	Presente Invenção	71,6 ± 7,67	0,0001	Significante
% de contração da ferida (média ± SEM) no 12º dia após a inflicção	Controle	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 da quitosana 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 atividade antibacteriana acentuada do fusidato de sódio contra os organismos responsáveis pelas infecções de pele, a capacidade única dos ativos de penetrar na pele intacta e cicatrização de feridas e propriedades suavizantes da quitosana.

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

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

1. O creme da presente invenção incorpora um biopolímero compatível
10 com a pele na forma de quitosana 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 contração da ferida.

2. O creme da presente invenção incorpora um biopolímero, sem
15 comprometer a estabilidade da matriz do creme e sem prejudicar o funcionamento dos conhecidos ingredientes farmacêuticos ativos. Isto foi conseguido através de uma cuidadosa seleção dos excipientes funcionais para contornar os aspectos indesejáveis da estabilidade físico-química/ compatibilidade e bioliberação.

20 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
25 em condições ambiente e não necessita de controle de temperatura especial durante o transporte/ armazenamento – por conseguinte, conquistando um longo caminho para atingir estes objetivos 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 contato com a pele humana com a composição acima divulgada.

Embora a descrição acima contenha certa especificidade, estes não devem ser interpretados como limitação do escopo da invenção, mas sim como uma exemplificação das incorporações preferidas dos mesmos. Deve ser percebido que as realizações e as variações são possíveis com base na descrição dada acima, sem se afastar do espírito e escopo da invenção. Assim, o escopo da invenção deve ser determinado não pelas incorporações ilustradas, mas pelas reivindicações anexadas e seus equivalentes legal.

REIVINDICAÇÕES

1. CREME MEDICINAL para tratamento tópico de infecções bacterianas e para a cura de feridas, dito creme compreender ácido fusídico e um biopolímero, preferencialmente quitosana, 5 caracterizado pelo fato do dito ácido fusídico é preparado *in situ* sob ambiente livre de oxigênio 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, dita 10 base creme compreendendo pelo menos um de cada emulsificante primário e secundário, um material ceroso, um co-solvente, um ácido e água.

2. CREME MEDICINAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do dito creme compreender um conservante, um ácido, um co-solvente, um emulsificante e um material ceroso junto 15 com água, preferencialmente água purificada.

3. CREME MEDICINAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de 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 20 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 está 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
- 25 - o dito biopolímero na forma de quitosana, 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 emulsificantes primários e secundários selecionados a partir de um grupo composto por álcool cetosteárilico, Cetomacrogol-1000, polissorbato-80, Span-80 e seus similares e adicionados em uma quantidade de cerca de 1% (p/p) a 20% (p/p);
- 5 - os ditos materiais cerosos selecionados 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 selecionado a partir de um grupo composto por
10 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 selecionado a partir de um grupo composto por HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido láctico e similares, ou combinação dos mesmos, e
15 adicionado em uma quantidade de cerca de 0,005% (p/p) a 0,5% (p/p);
- o dito conservante selecionado 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);
- 20 - 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 pelo fato de compreender ainda um agente
25 tamponante selecionado de um grupo composto por hidrogênio ortofosfato dissódico, hidrogênio 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 pelo fato de ainda compreender um antioxidante selecionado 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 pelo fato de ainda compreender um agente quelante selecionado 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 pelo fato de compreender ainda um umectante selecionado 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, dito processo caracterizado pelo fato de compreender a etapa de utilização do fusidato de sódio como matéria-prima do ingrediente farmacêutico ativo e convertendo o dito fusidato de sódio *in situ* em ácido fusídico sob ambiente livre de oxigênio em uma base creme.

9. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato da etapa de utilização de fusidato de sódio como ingrediente farmacêutico ativo e convertendo do fusidato de sódio *in situ* em ácido fusídico em ambiente livre de oxigênio 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 selecionado a partir de um grupo composto por metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potássio, ácido benzóico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, em uma
5 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,
- 10 d. adicionar materiais cerosos selecionados 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
15 a dita cera por aquecimento em 70°C a 80°C,
- e. adicionar ao dito recipiente da fase oleosa um emulsificante primário, preferencialmente na forma de um surfactante não-iônico selecionado de um grupo composto por álcool cetoestearílico, Cetomacrogol-1000, individualmente ou combinação dos mesmos, preferencialmente, álcool
20 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 emulsificante secundário selecionado 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
25 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. resfriar a dita emulsão para 45°C, de preferência pela circulação de

5 água gelada, preferivelmente, em 8°C a 15°C a partir de uma torre de resfriamento na camisa do recipiente de mistura,

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

10 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, nitrogênio, e adicionar fusidato de sódio a mistura,
15 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

20 de 2 pela adição de ácido, selecionado 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),

25 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 nitrogênio,

- k. em um recipiente separado adicionar um ácido selecionado 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, quitosana 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 nitrogênio,
- m. resfriamento do conteúdo do recipiente de mistura a 30°C a 37°C usando circulação de água gelada a partir de uma torre de resfriamento 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 pelo fato do umectante ainda ser adicionado ao recipiente de mistura da etapa a, na reivindicação 9, dito umectante sendo selecionado 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 pelo fato de um agente quelante ser adicionado à etapa a, da reivindicação 9, dito agente quelante sendo selecionado a partir de um grupo composto por EDTA dissódico e similares, individualmente ou
5 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 pelo fato do agente tamponante ser adicionado a etapa
10 a da reivindicação 9, dito agente tamponante ser selecionado a partir de um grupo composto por hidrogênio ortofosfato dissódico, hidrogênio 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 e 12, caracterizado pelo fato de ainda compreender a adição de antioxidantes
15 a etapa h, da reivindicação 9, dito antioxidante sendo selecionado 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).

20 14. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato da etapa de utilização de fusidato de sódio como ingrediente farmacêutico ativo e convertendo o dito fusidato de sódio *in situ* em ácido fusídico em ambiente livre de oxigênio em uma base creme compreender as etapas de:

- 25 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 selecionado 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,

5 c. adicionar ao dito recipiente de fase aquosa da etapa b, um agente quelante selecionado 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 10 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 selecionado a partir de um grupo composto por hidrogênio ortofosfato dissódico, hidrogênio ortofosfato de sódio e similares, em uma quantidade entre 0,001% (p/p) a 1,00% (p/p), de preferência, 15 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 selecionados de um grupo composto por vaselina branca, parafina líquida, parafina sólida e similares, 20 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 25 emulsificante primário, preferencialmente na forma de um surfactante não-iônico selecionado 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 emulsificante secundário selecionado 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
- 5 completamente, preferencialmente, usando um agitador a 10 a 50 RPM, enquanto mantém a temperatura da mistura em $75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$,
- h. transferir sob vácuo em uma faixa de -1000 a -300 de mm de mercúrio e em $75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ o conteúdo dos recipientes da fase aquosa e da fase oleosa a um recipiente de mistura e misturar a mistura
- 10 completamente, preferencialmente, usando um agitador de 10 a 50 RPM para formar uma emulsão,
- i. resfriar 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 resfriamento na camisa do recipiente de mistura,
- 15 j. em um recipiente do API adicionar um co-solvente selecionado 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
- 20 preferência propilenoglicol e dissolvendo um antioxidante selecionado 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
- 25 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, nitrogênio, 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,

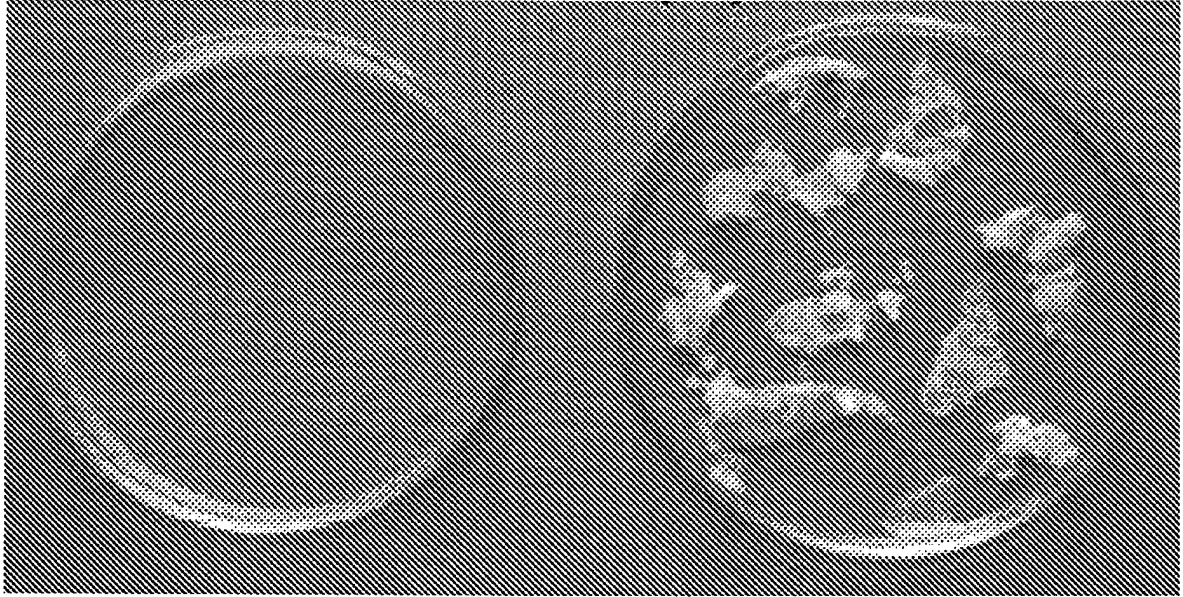
- l. ajustar o pH da mistura no recipiente do API, da etapa k, para abaixo de 2 pela adição de ácido, selecionado a partir de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl , H_2SO_4 , HNO_3 , ácido láctico e similares, individualmente ou combinação dos mesmos, de preferência, ácido nítrico em uma quantidade 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 nitrogênio,
- n. em um recipiente separado adicionar um ácido selecionado de um grupo composto por ácidos, tais como, HCl , H_2SO_4 , HNO_3 , 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, quitosana 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 nitrogênio,

- p. resfriamento 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 resfriamento de 8°C a 15°C em uma camisa do recipiente de mistura,
- q. desligar o agitador e homogeneizador e remover a mistura do
- 5 recipiente de mistura da etapa n para um recipiente de armazenamento.

FIGURA 1



FIGURA 2



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

5 A presente invenção se refere a uma composição medicinal para o tratamento de infecções bacterianas da pele 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
10 forma de quitosana, b) um ingrediente ativo 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
15 oxigênio criado usando gás inerte, preferivelmente nitrogênio. 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
20 infecções de pele com alergia e prurido, e ferimentos em pele humana do que cremes alternativos atualmente disponíveis.