



**Assinado  
Digitalmente**

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

CARTA PATENTE Nº PI 0415215-8

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 0415215-8

**(22) Data do Depósito:** 08/10/2004

**(43) Data da Publicação Nacional:** 05/12/2006

**(51) Classificação Internacional:** A61K 31/353; A61K 31/7048; A61K 36/82; A61P 17/00; A61P 17/02; A61P 35/00.

**(52) Classificação CPC:** A61K 31/353; A61K 31/7048; A61K 36/82.

**(30) Prioridade Unionista:** US 60/510,101 de 09/10/2003.

**(54) Título:** USO DE POLIFENOL NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTO

**(73) Titular:** MEDIGENE AG. Endereço: Lochhamer Strasse 11, D-82152 Planegg/Martinsried, ALEMANHA (DE)

**(72) Inventor:** EGGERT STOCKFLETH.

**(87) Publicação PCT:** WO 2005/037300 de 28/04/2005

**Prazo de Validade:** 10 (dez) anos contados a partir de 23/02/2021, observadas as condições legais

**Expedida em:** 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USO DE POLIFENOL NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTO**".

A presente invenção refere-se a um método para tratar lesões cancerosas ou pré-cancerosas da pele por meio da administração de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um polifenol a um paciente, bem como à produção de um medicamento para o mesmo.

O câncer de pele é uma doença na qual células malignas (câncer) se formam nos tecidos da pele. A pele é o maior órgão do corpo. Protege contra calor, luz solar, injúrias, e infecção, ajuda a controlar a temperatura do corpo e armazena água, gordura, e vitamina D. A pele tem várias camadas, mas as duas principais camadas são epiderme (camada superior ou externa) e a derme (camada inferior ou interna). O câncer de pele geralmente se inicia crescendo na epiderme, a qual é composta de três tipos de células. As células escamosas são células delgadas e planas que formam a camada superior da epiderme. As células basais são células redondas abaixo das células escamosas e os melanócitos são encontrados na parte inferior da epiderme. Estas células produzem melanina, o pigmento que é responsável pela cor natural da pele. Quando a pele é exposta ao sol, os melanócitos são induzidos a produzir mais pigmento fazendo com que a pele bronzeie ou escureça.

O câncer de pele pode ocorrer em qualquer parte, mas é mais comum na pele que tenha sido exposta à luz do sol, tal como a face, as orelhas, o pescoço, o couro cabeludo careca, as mãos, os ombros, os braços e/ou as costas. Há vários tipos de câncer que começam na pele. Os tipos mais comuns são carcinoma de células basais e carcinoma de células escamosas os quais são cânceres de pele não melanoma. A ceratose actínica é uma condição de pele que algumas vezes se desenvolve em carcinoma de células escamosas.

O carcinoma de células basais ou basalioma é a forma mais comum de câncer de pele afetando 800.000 americanos a cada ano. De fato, é o mais comum de todos os cânceres. Um em cada três novos cânceres é um

câncer de pele e a grande maioria são carcinomas de células basais frequentemente referidos pela abreviação, em inglês, BCC. Estes cânceres surgem nas células basais as quais estão na parte inferior da epiderme (camada externa da pele). Até recentemente, as pessoas que eram mais frequentemente afetadas eram pessoas idosas, particularmente homens que tinham trabalhado ao ar livre. Embora o número de novos casos tenha aumentado extremamente a cada ano nas últimas décadas, a idade média de início da doença diminuiu de modo estável. Mais mulheres estão tendo carcinomas de células basais do que no passado. Não obstante, os homens ainda as superam bastante. A exposição crônica à luz do sol é a causa de quase todos os carcinomas de células basais que ocorrem mais frequentemente sobre partes do corpo expostas. Raramente, no entanto, se desenvolvem tumores sobre áreas não expostas. Em uns poucos casos, o contato com arsênico, a exposição à radiação e complicações de queimaduras, cicatrizes, vacinações ou mesmo tatuagens são fatores contribuintes.

O carcinoma de células escamosas (SCC), o segundo câncer de pele mais comum depois do carcinoma de células basais, afeta mais de 200.000 americanos a cada ano. Origina-se na epiderme e se assemelha às células escamosas que compreendem a maior parte das camadas superiores da pele. Os cânceres de células escamosas podem ocorrer sobre todas as áreas do corpo inclusive as membranas mucosas, mas são mais comuns em áreas expostas ao sol. Embora os carcinomas de células escamosas geralmente permaneçam confinados à epiderme por algum tempo, eventualmente penetram os tecidos subjacentes caso não tratados. Em uma pequena percentagem de casos eles se disseminam (metastatizam) para tecidos e órgãos distantes o que pode ser fatal para a pessoa afetada. Os carcinomas de células escamosas metastizantes muito frequentemente se originam em sítios de condições de pele inflamatória crônica ou sobre as membranas mucosas ou os lábios. A exposição crônica à luz do sol causa a maioria dos casos de carcinomas de células escamosas, porque os tumores aparecem mais frequentemente sobre partes do corpo expostas à luz do sol. O lóbulo da orelha e o lábio inferior são especialmente vulneráveis ao de-

5 desenvolvimento destes cânceres. Os carcinomas de células escamosas também podem ocorrer onde a pele sofreu alguns tipos de lesão tais como queimadura, cicatrizes, úlceras de longa duração, locais previamente expostos à radiação e/ou alguns produtos químicos tais como arsênico e subprodutos do petróleo. Além disso, inflamação crônica de pele ou condições médicas que suprimem o sistema imune durante um período de tempo prolongado podem estimular o desenvolvimento de carcinomas de células escamosas. Ocasionalmente, o carcinoma de células escamosas surge espontaneamente sobre o que parece ser pele normal, saudável ou não danificada.

10 Alguns estudiosos acreditam que a tendência a desenvolver este câncer possa ser hereditária.

15 Determinadas condições precursoras, algumas das quais resultam de lesão extensiva por sol, estão algumas vezes associadas com o desenvolvimento posterior de carcinoma de células escamosas. Incluem ceratose actínicas, queilite actínica, leucoplasia e doença de Bowen.

20 A ceratose actínica (em inglês, AK), também conhecida como uma ceratose solar, surge sobre a superfície da pele. A ceratose actínica aparece como proliferações ásperas, de crosta escamosa e/ou ligeiramente elevadas que variam em cor de marrom a vermelho e podem ter até uma polegada de diâmetro. Aparece mais freqüentemente em pessoas idosas. A base pode ser clara ou escura, bronzeada, rosa, vermelha ou uma combinação destas ou ter a mesma cor da própria pele. A pele ou crosta é calosa, seca e áspera e freqüentemente é reconhecida pelo toque ao invés de pelo olhar. Ocasionalmente, coça ou produz uma sensação de comichão ou dolorosa.

25 Também pode se tornar inflamada e circundada por vermelhidão. Em casos raros, a ceratose actínica pode ainda sangrar. A anormalidade ou lesão de pele se desenvolve lentamente e geralmente atinge um tamanho de um oitavo a um quarto de polegada. Pode desaparecer precocemente, somente para reaparecer posteriormente. Freqüentemente várias ceratose actínicas podem ser vistas de uma vez e é mais provável que apareçam sobre as partes do corpo mais freqüentemente expostas à luz do sol. As proliferações podem ser lisas e rosas ou elevadas e ásperas. A ceratose actínica

30

pode ser a primeira etapa no desenvolvimento do câncer de pele. É portanto um precursor de câncer ou um pré-câncer. Caso tratadas precocemente, quase todas as ceratoses actínicas podem ser eliminadas sem se tornarem cânceres de pele. Porém não tratadas, cerca de dois a cinco por cento das lesões podem progredir para carcinomas de células escamosas. De fato, alguns cientistas acreditam atualmente que a ceratose actínica é a forma mais precoce do Carcinoma de Células Escamosas (SCC). Estes cânceres geralmente não apresentam risco de vida, contanto que sejam detectados e tratados nos estágios iniciais. No entanto, se isto não for feito, podem crescer muito e invadir os tecidos circundantes e, em raras ocasiões, metastatizar ou disseminar para os órgãos internos.

A queilite actínica é outra forma de ceratose actínica que ocorre sobre os lábios e faz com que os mesmos se tornem secos, quebradiços, descamando e pálidos ou brancos. Afeta principalmente o lábio inferior, o qual tipicamente recebe mais exposição do sol do que o lábio superior, e pode evoluir para um tipo de carcinoma de células escamosas que pode se disseminar rapidamente para outras partes do corpo.

A exposição crônica ao sol é a causa de quase todas as queilites actínicas. A lesão do sol para a pele se acumula com o tempo, de modo que mesmo uma breve exposição acrescenta à vida total. A probabilidade de desenvolver queilite actínica é maior nas regiões próximas do equador. No entanto, independente do clima, todo mundo está exposto ao sol. Cerca de 80 por cento dos raios solares UV podem passar através das nuvens. Estes raios também podem ricochetear na areia, neve e outras superfícies refletivas proporcionando exposição extra. As queilites actínicas também podem aparecer sobre pele que tenha sido exposta freqüentemente a fontes artificiais de luz UV, tais como dispositivos de bronzeamento. Mais raramente, podem ser causadas por exposição extensiva à radiação ou produtos químicos industriais específicos. Indivíduos cujos sistemas imunes estejam enfraquecidos em consequência de quimioterapia contra câncer, AIDS ou transplante de órgãos também apresentam um maior risco. A queilite actínica é o tipo mais comum de lesão de pele pré-cancerosa. As pessoas idosas têm mais

probabilidade do que as pessoas mais jovens de desenvolver estas lesões, porque a exposição solar cumulativa aumenta com os anos. Alguns especialistas acreditam que a maioria das pessoas que vivem até a idade de 80 anos terão queilite actínica.

5 Leucoplasia, outra condição precursora, são placas brancas sobre a língua ou dentro da boca tendo o potencial de se desenvolverem em carcinomas de células escamosas.

10 A doença de Bowen é geralmente considerada um câncer de células escamosas superficial que ainda não se disseminou. Aparece como uma placa marrom avermelhada persistente, escamosa a qual pode se assemelhar a psoríase ou ecsema. Caso não tratada, pode invadir estruturas mais profundas.

15 As terapias de rotina usadas em lesões pré-cancerosas ou cancerosas da pele podem não ser aplicáveis em todos os pacientes, por exemplo, cirurgia em pacientes com doenças concomitantes graves, ou têm efeitos colaterais graves e podem resultar em decomposição da pele, descoloração, irritação, lesão da pele normal circundante, inchaço e/ou escaras.

20 Conseqüentemente, o problema subjacente à presente invenção reside em proporcionar uma terapia alternativa para lesões pré-cancerosas ou cancerosas da pele para no mínimo a maior parte do grupo de pacientes.

Surpreendentemente, foi visto que o tratamento da pele com no mínimo um polifenol, em particular com no mínimo uma catequina provoca um efeito positivo sobre lesões pré-cancerosas ou cancerosas da pele.

25 Um assunto em questão da presente invenção é, portanto, um método para tratar uma lesão cancerosa, inclusive pré-cancerosa, da pele por meio da administração de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um polifenol ou uma mistura de polifenóis a um paciente, em particular a um ser humano.

30 Em uma modalidade preferencial a lesão da pele é uma lesão não induzida por vírus, em particular uma lesão não provocada por um papiloma vírus, preferencialmente não uma lesão selecionada entre hiperplasia, condiloma acuminado, verrugas, inclusive sem limitação verrugas comuns

e/ou verrugas plantares, e/ou neoplasia intra-epitelial cervical.

De acordo com a presente invenção, o termo "lesão cancerosa não induzida por vírus" significa uma condição cancerosa e/ou pré-cancerosa da pele a qual não é provocada ou induzida por vírus os quais podem infectar a pele, tais como papiloma vírus, em particular papiloma vírus humanos, por exemplo, HPV 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19-29, 31, 32, 34, 36-38, 46-50 e/ou 56-58, e/ou herpes vírus, tais como herpes simples vírus 1, herpes simples vírus 2, varicela zóster vírus e/ou herpes vírus humano, tal como HHV 1, 2, 3, 4, 7 e/ou 8. Exemplos de doenças provocadas ou induzidas por vírus são verrugas plantares, verrugas vulgares, verrugas planas juvenis, epidermodisplasia verruciforme, Condiloma acuminado, Condiloma plano, papulose bowenóide, papilomas sobre a laringe e a mucosa oral, hiperplasia epitelial focal, herpes labial, sarcoma de Kaposi, varicela e herpes-zóster.

O termo "quantidade farmacologicamente eficaz" significa uma quantidade de no mínimo um polifenol a qual provoca um efeito positivo sobre a lesão da pele do paciente, por exemplo, provoca uma redução ou desaparecimento da lesão, em particular com o objetivo de melhorar ou curar a doença do paciente. Quantidades farmacologicamente eficazes são por exemplo, formulações, preferencialmente pomadas, contendo cerca de 2% (em peso) a cerca de 50% (em peso), especialmente cerca de 5% (em peso) a cerca de 20% (em peso), em particular cerca de 10% (em peso) a cerca de 15% (em peso) e ainda mais preferenciais cerca de 10% (em peso) ou cerca de 15% (em peso) de no mínimo um polifenol ou de uma mistura de vários (diferentes) polifenóis. Estas quantidades podem ser aplicadas uma vez ou várias vezes, por exemplo, 3 a 5 vezes por semana por 6 a 12 semanas, até ocorrer o efeito positivo sobre a lesão da pele do paciente.

O termo "cerca de" significa de acordo com a invenção uma faixa de erro geral de +/- 20%, especialmente +/- 10%, em particular +/- 5%.

Polifenóis são compostos fenólicos que ocorrem naturalmente, preferencialmente com 1, 2 ou 3 anéis aromáticos, em particular com 2 anéis aromáticos, carregando no mínimo dois grupos oxidrila, tais como catecóis,

flavonas, flavonóides e/ou antocianidinas, por exemplo, pelargonidina, cianidina, delphinidina, paonidina, petunidina, malvidina e/ou hirsutidina, ao passo que catecóis são polifenóis que ocorrem naturalmente geralmente encontrados em resinas e/ou ligninas. Nomes alternativos usados na literatura para catecóis são catequinas, pirocatecóis ou 1,2-diidroxibenzenos.

5

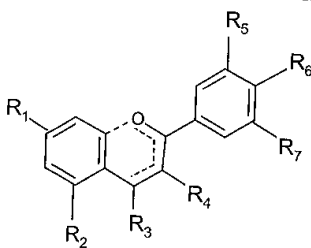
Os polifenóis, em particular os catecóis empregados na presente invenção podem ser obtidos ou sinteticamente ou a partir de fontes naturais. As fontes naturais que podem ser especialmente mencionadas são plantas de chá, em particular chá verde. Neste contexto, os constituintes naturais podem estar presentes em diferentes concentrações dependendo da espécie e da variedade. A este respeito, os polifenóis, em particular os catecóis que são empregados, são preferencialmente isolados ou extraídos de *Camellia sinensis*, *Camellia asamica*, *Camellia bohea*, *Camellia chinensis* e/ou *Camellia oleosa*. Todos os componentes de plantas de chá, em particular as folhas, podem ser usados para isolar ou extrair os polifenóis, em particular os catecóis. Os polifenóis, em particular os catecóis que são empregados são preferencialmente isolados de um extrato de chá, em particular de um extrato de chá verde ou facilmente extraídos de um chá, em particular de um chá verde. Métodos adequados para o isolamento ou a extração de polifenóis, em particular catecóis, são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.613.672, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.673.530, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.913.909, na Patente dos Estados Unidos Nº 6.096.359 ou na Patente dos Estados Unidos Nº 4.248.789.

10

15

20

Geralmente, os polifenóis têm a fórmula (I)



(I)

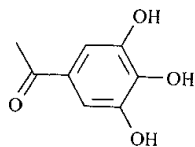
25

na qual

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>6</sub> são de modo independente um do outro -H ou -OH,

R<sub>3</sub> é -H ou =O,

R<sub>4</sub> é de modo independente um do outro -H, -OH ou um grupo da fórmula (III)

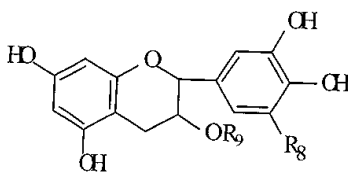


(III)

5

R<sub>5</sub> e R<sub>7</sub> são de modo independente um do outro -H, -OH ou -OCH<sub>3</sub>, e

--- opcionalmente representa uma ligação, e os catecóis têm a fórmula (II)



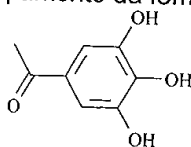
(II),

10

na qual

R<sub>8</sub> é -H ou -OH, e

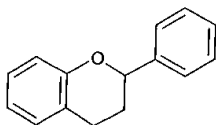
R<sub>9</sub> é -H ou um grupamento da fórmula (III)



(III)

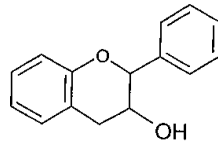
15 Exemplos de polifenóis são:

Derivados polifenólicos de flavano com a fórmula (IV):



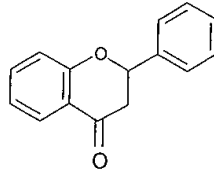
(IV)

Derivados polifenólicos de flavan-3-ol com a fórmula (V):



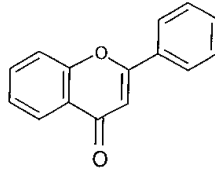
(V)

Derivados polifenólicos de flavanona com a fórmula (VI):



(VI)

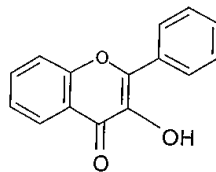
Derivados polifenólicos de flavona com a fórmula (VII):



(VII)

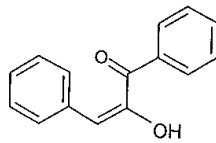
5

Derivados polifenólicos de flavonol com a fórmula (VIII):



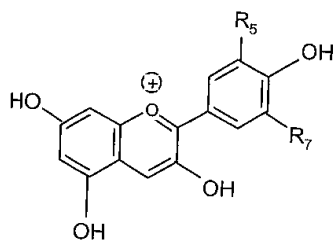
(VIII)

Derivados polifenólicos de calcona com a fórmula (IX):



(IX)

10 e antocianidinas com a fórmula (X):



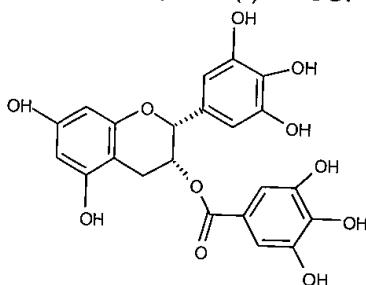
(X)

com R<sub>5</sub> e R<sub>7</sub> são de modo independente um do outro -H, -OH ou -OCH<sub>3</sub>, como, por exemplo, em pelargonidina, cianidina, delphinidina, paonidina, petunidina, malvidina ou hirsutidina.

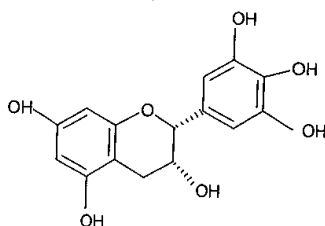
- 5 Preferencialmente, o catecol é selecionado entre catecol, catecol galato, epicatecol, epicatecol galato, epigalocatecol, epigalocatecol galato, galocatecol e/ou galocatecol galato e em particular entre (+)-catecol, (-)-catecol, (+)-catecol galato, (-)-catecol galato, (+)-epicatecol, (-)-epicatecol, (+)-epicatecol galato, (-)-epicatecol galato, (+)-epigalocatecol, (-)-epigalocatecol, (+)-epigalocatecol galato, (-)-epigalocatecol galato, (+)-galocatecol, (-)-galocatecol, (+)-galocatecol galato e (-)-galocatecol galato.

A fórmula estrutural dos catecóis mais preferenciais são:

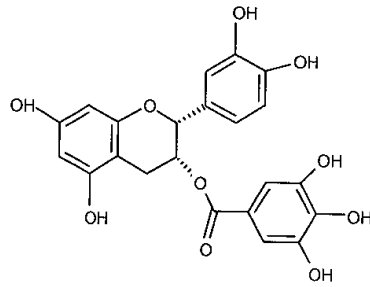
Para (-)-epigalocatecol galato (-)-EGCG:



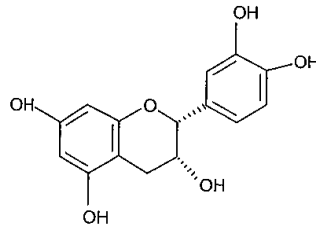
Para (-)-epigalocatecol (-)-EGC:



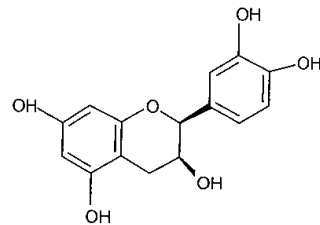
Para (-)-epicatecol galato (-)-EGG:



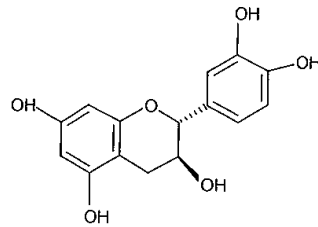
Para (-)-epicatecol (-)-EC:



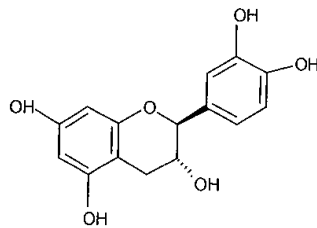
Para (+)-epicatecol (+)-EC:



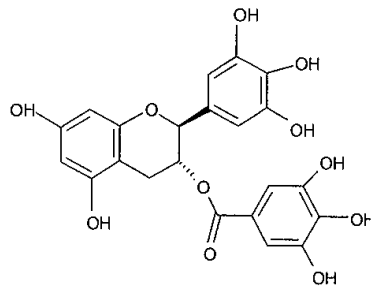
Para (+)-catecol (+)-C:



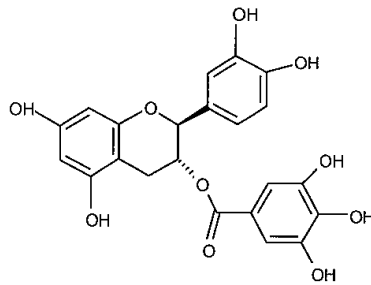
Para (-) catecol (-)-C:



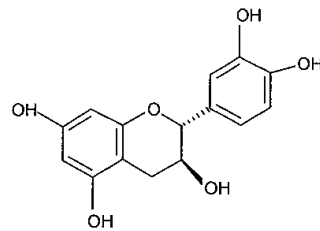
Para (-)-galocatecol galato (-)-GCG:



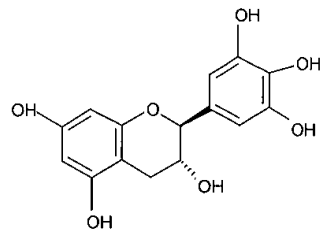
Para (-)-catecol galato (-)-CG:



Para (+)-galocatecol (+)-GC:



Para (-)-galocatecol (-)-GC:



- Em outra modalidade particularmente preferencial da presente
- 5 invenção os polifenóis, em particular os catecóis, estão presentes sob a forma de uma mistura de polifenóis, em particular catecóis, especialmente contendo catecol, catecol galato, epicatecol, epicatecol galato, epigalocatecol, epigalocatecol galato, galocatecol e/ou galocatecol galato, preferencialmente na estereoquímica conforme definido acima. Os catecóis preferenciais são

em particular os galatos de catecol, epicatecol, epigalocatecol ou de galocatecol, uma vez que geralmente são mais ativos como os catecóis. Em particular, a presente invenção se refere a misturas dos galatos particulares contendo mais de cerca de 40% (em peso), preferencialmente mais de cerca de 50% (em peso), especialmente mais de cerca de 60% (em peso) e em particular mais de 65% (em peso) dos galatos particulares. Estes galatos podem ser estereoisômeros (-) ou (+) em que os estereoisômeros (-) são preferenciais.

Os catecóis preferenciais empregados na presente invenção são (-)-epicatecol, (-)-epicatecol galato, (-)-epigalocatecol, (-)-epigalocatecol galato, (+)-galocatecol e/ou (-)-galocatecol galato, em particular em forma de uma mistura contendo cerca de 2-20% (em peso) de epicatecol, cerca de 2-20% (em peso), de epicatecol galato, cerca de 1-25% (em peso) de epigalocatecol, cerca de 40-75% (em peso) de epigalocatecol galato, cerca de 0,05-5% (em peso) de galocatecol e/ou cerca de 0,5-20% (em peso) de galocatecol galato, especialmente uma mistura contendo cerca de 10,8% (em peso) de epicatecol, cerca de 6,5% (em peso) de epicatecol galato, cerca de 9,2% (em peso) de epigalocatecol, cerca de 54,8% (em peso) de epigalocatecol galato e/ou cerca de 4,0% (em peso) de galocatecol galato, todos preferencialmente na estereoquímica conforme definido acima, em particular em forma de uma mistura contendo cerca de 10,8% (em peso) de (-)-epicatecol, cerca de 6,5% (em peso) de (-)-epicatecol galato, cerca de 9,2% (em peso) de (-)-epigalocatecol, cerca de 54,8% (em peso) de (-)-epigalocatecol galato e/ou cerca de 4,0% (em peso) de (-)-galocatecol galato.

Alternativamente, a mistura de catecóis contém cerca de 2-12% (em peso), preferencialmente cerca de 5-8% (em peso) de epicatecol, cerca de 4-15% (em peso), preferencialmente cerca de 5-7% (em peso), em particular cerca de 5-6% (em peso) de epicatecol galato, cerca de 1-8% (em peso), preferencialmente cerca de 2-3% (em peso), em particular cerca de 6-8% (em peso) de epigalocatecol, cerca de 60-68% (em peso), preferencialmente cerca de 61-65% (em peso) de epigalocatecol galato, cerca de 0,05-1% (em peso) de galocatecol e cerca de 1-7% (em peso), preferencialmente

cerca de 2-4% (em peso) de galocatecol galato.

Conseqüentemente, os catecóis podem ser usados tanto individualmente quanto sob a forma de misturas tendo diferentes composições conforme especificado acima. Por exemplo, uma composição conhecida sob o nome comercial Polyphenon® 100 é composta de cerca de 5,9% (em peso) de (-)-epicatecol, cerca de 12,6% (em peso) de (-)-epicatecol galato, cerca de 17,6% (em peso) de (-)-epigalocatecol, cerca de 53,9% (em peso) de (-)-epigalocatecol galato e/ou cerca de 1,4% (em peso) de (-)-galocatecol. Como outro exemplo, uma composição conhecida sob o nome comercial Polyphenon® E é composta de cerca de 10,8% (em peso) de (-)-epicatecol, cerca de 6,5% (em peso) de (-)-epicatecol galato, cerca de 9,2% (em peso) de (-)-epigalocatecol, cerca de 54,8% (em peso) de (-)-epigalocatecol galato e/ou cerca de 4,0% (em peso) de (-)-galocatecol galato.

Os métodos familiares de tecnologia farmacêutica são usados, em uma maneira habitual, para preparar produtos farmacêuticos os quais compreendem um ou mais compostos de acordo com a presente invenção e/ou para usar estes produtos farmacêuticos na aplicação de acordo com a invenção. Para isto, os compostos ativos são elaborados, junto com um ou mais aditivos farmacêuticamente aceitáveis adequados, caso necessário, nas formas medicinais que são adequadas para as diferentes indicações e locais de administração. Neste contexto, os produtos farmacêuticos podem ser preparados de modo que seja obtido o índice de liberação desejável em cada caso, por exemplo, um rápido acúmulo e/ou um efeito de liberação retardada ou de depósito.

Conseqüentemente, outra modalidade da presente invenção se refere ao uso de uma quantidade farmacêutica eficaz de um polifenol, em particular um catecol ou uma mistura de (diferentes) polifenóis, em particular catecóis, conforme especificado acima, para a produção de um medicamento para o tratamento de lesões cancerosas, inclusive pré-cancerosas, da pele, preferencialmente uma lesão não induzida por vírus, em particular uma lesão não provocada por um papiloma vírus, preferencialmente não uma lesão selecionada entre hiperplasia, condiloma acuminado, verrugas, inclusive

sem limitação verrugas comuns e/ou verrugas plantares, e/ou neoplasia intra-epitelial cervical, conforme explicado no mesmo, preferencialmente para a administração tópica do polifenol, em particular catecol, ou polifenol, em particular mistura de catecóis.

5                   Exemplos de aditivos adequados são alginato de sódio, como um agente gelatinizante para preparar uma base adequada, ou derivados celulósicos, tais como goma guar ou xantano, agentes gelatinizantes inorgânicos, tais como hidróxido de alumínio ou bentonitas (que são denominadas formadoras de géis tixotrópicos), derivados de ácido poliacrílico, tais como  
 10 Carbopol®, polivinilpirrolidona, celulose microcristalina e carboximetilcelulose. Também são adequados compostos anfífilicos de baixo peso molecular e de maior peso molecular, e além disso fosfolípeos. Os géis podem estar presentes ou como hidrogéis à base de água ou como organogéis hidrofóbicos, por exemplo, à base de misturas de hidrocarbonetos de parafinas de  
 15 baixo e alto peso molecular e vaselina. Os organogéis hidrofílicos podem ser preparados, por exemplo, com base em polietileno glicóis de alto peso molecular. Estas formas gelatinosas são laváveis. No entanto, os organogéis que são preferenciais são os organogéis hidrofóbicos. É dada preferência particular a aditivos hidrofóbicos, tais como vaselina, cera, álcool oleílico, mono-  
 20 estearato de propileno glicol e/ou monopalmitoestearato de propileno glicol, em particular isopropil miristato. Logicamente, também é possível adicionar aditivos inibidores da inflamação e/ou sedativos para a pele os quais são de conhecimento geral das pessoas versadas, tais como compostos ativos preparados sinteticamente e/ou extratos e/ou compostos ativos de plantas medicinais, em particular bisobolol e pantenol. Além disso, também é possível  
 25 acrescentar corantes, por exemplo, óxido de ferro amarelo e/ou óxido férrico e/ou dióxido de titânio para os fins de combinar com a cor.

30                   Geralmente, o polifenol, em particular o catecol ou mistura de polifenóis, em particular catecóis, está contido em um veículo, por exemplo, sob a forma de uma emulsão, um gel, um creme ou uma pomada.

                    Emulsões, géis, cremes e pomadas habituais dos sistemas de emulsão de fase mista ou anfífilicos (fase mista óleo/água-água/óleo), e

também lipossomas e transfersomas ou gessos (*plasters*), preferencialmente pomadas e cremes, de modo particularmente preferencial uma pomada, podem ser mencionados para aplicação na pele convencional. O catecol é preferencialmente aplicado localmente na região na qual há uma lesão de pele cancerosa ou pré-cancerosa.

Emulsificantes os quais podem ser empregados são tensoativos aniônicos, catiônicos ou neutros, por exemplo, sabões de metais de álcali, sabões metálicos, sabões de amina, compostos sulfurados e sulfonados, sabões invertidos, álcoois graxos superiores, ésteres de ácidos graxos parciais de sorbitano e sorbitano de polioxietileno, por exemplo, tipos, *lanette*, cera de lã, lanolina ou outros produtos sintéticos para preparar as emulsões de óleo/água e/ou água/óleo.

É possível usar vaselina, ceras naturais ou sintéticas, ácidos graxos, álcoois graxos, ésteres de ácidos graxos, por exemplo, como monoglicerídeos, diglicerídeos ou triglicerídeos, óleo de parafina ou óleos vegetais, óleo de rícino ou óleo de coco hidrogenados, gordura de porco, gorduras sintéticas, por exemplo à base de, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico ou ácido esteárico, tal como Softisan®, ou misturas de triglicerídeos, tais como Miglyol®, podem ser usadas como lipídeos, sob a forma de componentes graxos e/ou oleaginosos e/ou ceráceos para preparar as pomadas, cremes ou emulsões.

É possível usar, por exemplo, ácidos osmoticamente ativos e soluções alcalinas, por exemplo, ácido clorídrico, ácido cítrico, solução de hidróxido de sódio, solução de hidróxido de potássio, carbonato de hidrogênio de sódio, e, além disso, sistemas tampões, tais como citrato, fosfato, tampão tris ou trietanolamina, para ajustar o pH. É possível adicionar conservantes também, tais como benzoato de metila ou propil benzoato (parabens) ou ácido sórbico, para aumentar a estabilidade.

Pastas, pós e soluções podem ser mencionados como formas adicionais as quais podem ser aplicadas topicamente. Como bases conferindo consistência, as pastas freqüentemente contêm substâncias auxiliares hidrofóbicas e hidrofílicas, preferencialmente, no entanto, substâncias auxili-

ares hidrofóbicas contendo uma proporção muito elevada de sólidos. De modo a aumentar a dispersibilidade, e também a escoabilidade e a escoregabilidade, e também a evitar aglomerados, os pós ou pós topicamente aplicáveis podem conter, por exemplo, espécies de amido, tais como amido de trigo ou de arroz, dióxido de silício dispersado à chama ou diatomito, que também servem como diluente.

As formas medicinais as quais são em cada caso adequadas podem ser produzidas com base nos princípios físico-farmacêuticos em conformidade com diretrizes de formulação e métodos de conhecimento de uma pessoa versada.

Como um exemplo adicional, o produto farmacêutico empregado na presente invenção preferencialmente compreende cerca de 35% (em peso) de miristato de isopropila, cerca de 15% (em peso) de no mínimo um catecol, cerca de 24,5% (em peso) de vaselina, cerca de 20% (em peso) de cera, cerca de 5% (em peso) de monoestearato de propileno glicol ou monopalmitoestearato de propileno glicol e cerca de 0,5% (em peso) de álcool olefílico.

Uma modalidade alternativa da presente invenção é dirigida a uma combinação de terapias.

Portanto, a presente invenção também engloba um método para tratar uma lesão cancerosa, inclusive pré-cancerosa, da pele, preferencialmente uma lesão não induzida por vírus, em particular uma lesão não provocada por um papiloma vírus, preferencialmente não uma lesão selecionada entre hiperplasia, condiloma acuminado, verrugas, inclusive sem limitação verrugas comuns e/ou verrugas plantares, e/ou neoplasia infra-epitelial cervical, conforme explicado no mesmo, por meio da administração de uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um catecol ou uma mistura de catecóis, conforme especificado acima, em combinação com um diferente tratamento anticancerígeno e a preparação de um medicamento correspondente. A administração do diferente agente anticancerígeno pode ser simultânea com, anterior a ou depois da administração do polifenol, em particular catecol ou da mistura de polifenóis, em particular catecóis.

De acordo com a presente invenção, o termo "diferente tratamento anticancerígeno" se refere preferencialmente a cirurgia, eletrodessecação, curetagem, excisão, cirurgia micrográfica de Mohs, radiação, terapia protônica, quimioterapia, terapia fotodinâmica, criocirurgia, laser, imunoterapia, 5  
 5 terapia de vacinação e/ou terapia biológica. Tratamentos quimioterápicos preferenciais englobam o uso de podofilina, 5-fluorouracila, bleomicina, interferon ou imiquimod, e misturas dos mesmos. Uma radioterapia preferencial é radiação com raios X e/ou radiação  $\gamma$ .

As lesões de pele referidas na presente invenção são preferencialmente 10  
 câncer de pele ou carcinoma cutâneo, carcinoma de células basais, carcinomas de células escamosas, ceratoses actínicas ou solares, epiteloma ou tumores epiteliais, neoplasma de pele, doença de Bowen, acantoma, cancroide, cornio cutâneo, hiperkeratose, ceratose, molusco contagioso, tumores dos lábios, xantelasma, xantoma, fibroma, verruga senil, ceratose 15  
 seborréica, queilocarcinoma, papilomatose, carcinoma peniano, radio-dermatite, pele de marinheiro, câncer por alcatrão, carcinoma vaginal, câncer vulvar, eritroplasia de queyrat e/ou carcinoma da língua. Em particular, as lesões de pele são ceratose actínica ou solar e/ou carcinoma de células basais.

Em conjunto, uma das modalidades mais preferenciais da presente invenção é o uso de uma formulação farmacêutica contendo uma mistura de diferentes polifenóis conforme revelado acima em uma quantidade de cerca de 10% (em peso) a cerca de 15% (em peso) na formulação farmacêutica para o tratamento da ceratose actínica, ceratose solar e/ou carcinoma 20  
 de células basais. A mistura de diferentes polifenóis contém em particular mais de 60% (em peso), especialmente mais de 65% (em peso) de galactos de catecol, epicatecol, epigallocatecol ou de galocatecol. Misturas preferenciais de diferentes polifenóis são Polyphenon<sup>®</sup> 100 ou Polyphenon<sup>®</sup> E conforme especificado acima. Finalmente, uma formulação farmacêutica preferencial compreende cerca de 35% (em peso) de miristato de isopropila, 25  
 30 cerca de 15% (em peso) de no mínimo uma mistura de diferentes polifenóis conforme especificado neste parágrafo, em particular Polyphenon<sup>®</sup> 100 ou

Polyphenon<sup>®</sup> E, cerca de 24,5% (em peso) de vaselina, cerca de 20% (em peso) de cera, cerca de 5% (em peso) de monoestearato de propileno glicol ou monopalmitoestearato de propileno glicol e cerca de 0,5% (em peso) de álcool oleílico que pode ser usado no tratamento de ceratose actínica, ceratose solar e/ou carcinoma de células basais.

Os exemplos seguintes pretendem esclarecer a invenção sem a limitar. As pessoas versadas podem modificar a invenção convenientemente, dentro dos limites da capacidade habitual, sem se afastar do âmbito protetor.

Exemplo 1:

10 Paciente de 65 anos de idade, do sexo masculino com ceratose actínica conhecida há 10 anos;

O paciente foi tratado com Polyphenon<sup>®</sup> E (pomada a 15% contendo 35% (em peso) de miristato de isopropila, 15% (em peso) de extrato de catecol, 24,5% (em peso) de vaselina, 20% (em peso) de cera, 5% (em peso) de monoestearato de propileno glicol e 0,5% (em peso) de álcool oleílico):

Área tratada: cerca de 5 cm<sup>2</sup> sobre a fronte

Esquema de tratamento: 5 vezes por semana (cada uma com 10 horas)

20 Período de tratamento: 6 semanas

Progressão do tratamento:

➤ depois de cerca de 13 dias de tratamento ocorreu irritação da pele da área tratada (mais precisamente áreas tratadas afetadas por ceratoses actínicas)

25 ➤ também ocorreu uma regulação para cima de lesões subclínicas

➤ a irritação da pele melhorou durante tratamento posterior

➤ depois de 12 semanas de tratamento as ceratoses actínicas desapareceram completamente

30 Exemplo 2:

Paciente: 73 anos de idade, do sexo masculino com ceratoses actínicas conhecida há cerca de 15 anos, pré-tratado multiplamente;

O paciente foi tratado com Polyphenon® E (pomada a 15% contendo 35% (em peso) de isopropil miristato, 15% (em peso) de extrato de catecol, 24,5% (em peso) de vaselina, 20% (em peso) de cera, 5% (em peso) de monoestearato de propileno glicol e 0,5% (em peso) de álcool oleílico):

- 5                   Área tratada: cerca de 5 cm<sup>2</sup> sobre a cabeça
- Esquema de tratamento: 3 vezes por semana
- Período de tratamento: 12 semanas
- Progressão do tratamento:
- 10                 ➤ depois de 3,5 semanas de tratamento ocorreu irritação da pele da área tratada afetada por ceratoses actínicas (porém menos intensa do que a do paciente do Exemplo 1)
- depois de 12 semanas de tratamento somente tinha sobrado ceratose actínica única e depois de 16 semanas de tratamento as ceratoses
- 15                 actínicas desapareceram completamente

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma mistura de polifenóis, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma lesão pré-cancerosa da pele de um paciente, em que a dita lesão da pele é selecionada do grupo consistindo em ceratose actínica, ceratose solar, doença de Bowen, queilite actínica e/ou leucoplaquia, em particular ceratose actínica ou solar, sendo que a dita mistura de polifenóis é uma mistura de catecóis contendo 2-20% (em peso) de epicatecol, 2-20% (em peso) de epicatecol galato, 1-25% (em peso) de epigalocatecol, 40-75% (em peso) de epigalocatecol galato, 0,05-5% (em peso) de galocatecol e/ou 0,5-20% (em peso) de galocatecol galato.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o paciente é um ser humano.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os polifenóis são isolados de chá.

4. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os polifenóis são extraídos de um chá.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o chá é um chá verde.

6. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os polifenóis são isolados de um extrato de chá.

7. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o catecol é selecionado do grupo consistindo em (+)-epicatecol, (-)-epicatecol, (+)-epicatecol galato, (-)-epicatecol galato, (+)-epigalocatecol, (-)-epigalocatecol, (+)-epigalocatecol galato, (-)-epigalocatecol galato, (+)-galocatecol, (-)-galocatecol, (+)-galocatecol galato e/ou (-)-galocatecol galato.

8. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dita mistura de polifenóis é uma mistura dos galatos de catecol, epicatecol, epigalocatecol ou de galocatecol.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a mistura de polifenóis é um extrato de chá.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o extrato de chá é um extrato de chá verde.

11. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura de catecóis contém 10,8% (em peso) de epicatecol, 6,5%  
5 (em peso) de epicatecol galato, 9,2% (em peso) de epigalocatecol, 54,8% (em peso) de epigalocatecol galato e/ou 4,0% (em peso) de galocatecol galato.

12. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura de catecóis contém 10,8% (em peso) de (-)-epicatecol, 6,5% (em peso) de (-)-epicatecol galato, 9,2% (em peso) de (-)-epigalocatecol, 54,8% (em peso) de (-)-epigalocatecol galato e 4,0% (em peso) de (-)-galocatecol galato.

13. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura de catecóis contém 2-12% (em peso) de epicatecol, 4-15%  
15 (em peso) de epicatecol galato, 1-8% (em peso) de epigalocatecol, 60-68% (em peso) de epigalocatecol galato, 0,05-1% (em peso) de galocatecol e/ou 1-7% (em peso) de galocatecol galato.

14. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura de catecóis contém 5-8% (em peso) de epicatecol, 5-7% (em  
20 peso) de epicatecol galato, 2-3% (em peso) de epigalocatecol, 61-65% (em peso) de epigalocatecol galato e/ou 2-4% (em peso) de galocatecol galato.

15. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura de catecóis contém 5-8% (em peso) de epicatecol, 5-6% (em  
25 peso) de epicatecol galato, 6-8% (em peso) de epigalocatecol, 61-65% (em peso) de epigalocatecol galato e/ou 2-4% (em peso) de galocatecol galato.

16. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura de polifenóis é combinada com um aditivo.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o aditivo é selecionado do grupo consistindo em vaselina, cera,  
30 álcool oleílico, monoestearato de propileno glicol, monopalmitoestearato de propileno glicol e/ou miristato de isopropila.

18. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato

de que a mistura de polifenóis é administrada topicamente.

19. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura de polifenóis está contida em um veículo selecionado do grupo consistindo em uma emulsão, um gel, um creme e/ou uma pomada.