

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2008.07.16	(73) Titular(es): NETTFORSK AS	
(30) Prioridade(s): 2007.07.16 GB 0713790	P.O. BOX 52 N-4801 ARENDAL	NO
(43) Data de publicação do pedido: 2010.04.28	(72) Inventor(es): BAARD JOHANNESSEN	NO
(45) Data e BPI da concessão: 2012.05.02 151/2012	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **MÉTODO PARA COMBATE DO PIOLHO CAPILAR HUMANO**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PROPORCIONA UM MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM SUJEITO HUMANO PARA COMBATER INFESTAÇÃO POR ECTOPARASITAS MULTICELULARES COM EXOESQUELETOS, EM PARTICULAR, PIOLHOS CAPILARES, CUJO MÉTODO COMPREENDE APLICAÇÃO TÓPICA NO REFERIDO SUJEITO, DE UM PRIMEIRO E UM SEGUNDO PRODUTO PEDICULICIDA, SENDO O REFERIDO PRIMEIRO PRODUTO PEDICULICIDA UM PRODUTO PEDICULICIDA DE CARBAMATO OU ORGANOFOSFATO E SENDO O REFERIDO SEGUNDO PRODUTO PEDICULICIDA UM PRODUTO PEDICULICIDA DE PIRETRÓIDE OU PIRETRINA, CARACTERIZADO POR O REFERIDO SEGUNDO PRODUTO PEDICULICIDA SER APLICADO ENTRE 15 MINUTOS A 12 HORAS APÓS A APLICAÇÃO DO REFERIDO PRIMEIRO PRODUTO PEDICULICIDA.

RESUMO

"MÉTODO PARA COMBATE DO PIOLHO CAPILAR HUMANO"

A invenção proporciona um método de tratamento de um sujeito humano para combater infestação por ectoparasitas multicelulares com exoesqueletos, em particular, piolhos capilares, cujo método compreende aplicação tópica no referido sujeito, de um primeiro e um segundo produto pediculicida, sendo o referido primeiro produto pediculicida um produto pediculicida de carbamato ou organofosfato e sendo o referido segundo produto pediculicida um produto pediculicida de piretróide ou piretrina, caracterizado por o referido segundo produto pediculicida ser aplicado entre 15 minutos a 12 horas após a aplicação do referido primeiro produto pediculicida.

DESCRIÇÃO

"MÉTODO PARA COMBATE DO PIOLHO CAPILAR HUMANO"

Esta invenção refere-se a um piretróide ou piretrina, ou de um modo alternativo a um organofosfato ou carbamato, para utilização num método de tratamento tópico de indivíduos humanos vivos para combater ectoparasitas multicelulares com exoesqueletos, especialmente ectoparasitas das ordens *Phthiraptera* (piolho), *Acarina* (ácaros) e *Siphonaptera* (pulgas), sobretudo *Pediculus humanus capitis* (piolhos capilares humanos).

Muitos humanos são infestados com tais ectoparasitas multicelulares, e.g. carraças, pulgas, ácaros e piolhos, especialmente ácaros e piolhos, e.g. piolho capilar (*Pediculus humanus capitis*), piolhos corporais (*Pediculus humanus humanus*), piolhos púbicos (*Phthirus pubis*) e o ácaro da sarna (*Sarcoptes scabiei*). Os piolhos capilares, de um modo particular, são um problema comum para humanos, especialmente crianças em idade escolar. O controlo eficaz envolve uma detecção rápida e precisa, a utilização de um pente fino e a aplicação de químicos para eliminação de piolhos capilares, produtos pediculicidas.

Os produtos pediculicidas são frequentemente tóxicos para outros ectoparasitas, e.g. os ácaros responsáveis pela sarna, e assim noutras ocasiões podem também ser referidos como insecticidas ou produtos escabicidas, etc.

Os produtos pediculicidas actualmente disponiveis agrupam-se, de um modo geral, em três classes: organofosfatos (e.g. malatião), carbamatos (e.g. carbaril) e piretróides (e.g. permetrina).

Estes produtos pediculicidas apresentam contudo efeitos tóxicos. Têm sido manifestadas preocupações relativas à toxicidade do organofosfato, em particular, por exemplo em relação a trabalhadores agrícolas. A intoxicação por organofosfato não carece de ingestão - a absorção cutânea pode originar sinais de intoxicação. Os sintomas de intoxicação por organofosfato podem incluir salivação excessiva, sudorese, rinorreia, espasmos musculares, fraqueza, tremor, descoordenação, dor de cabeça, tonturas, náusea, vômitos, cólicas abdominais, diarreia, depressão respiratória, pieira, visão turva e outros. Os carbamatos podem provocar reacções adversas tais como sudorese, turvação da visão, descoordenação e convulsões. De modo semelhante, os piretróides podem provocar reacções adversas mesmo com exposição dérmica, tais como neurotoxicidade excitória, absorção alterada de dopamina e dermatite.

Dado que a infestação por piolhos capilares é um problema particular para crianças em idade escolar, existe assim a necessidade de um tratamento para piolhos capilares com exposição reduzida a piretróides e organofosfatos. A co-administração de um piretróide e um organofosfato foi proposta por Mazars em FR-A-2793112 que descreve um dispositivo que produz um aerosol simultaneamente a partir de uma primeira solução que contém um organofosfato (e.g. malatião) e uma segunda solução que contém um piretróide (e.g. permetrina). A GB 2343627 divulga a utilização sequencial de vários produtos

pediculicidas, que são tipicamente administrados através de um artigo, tal como uma rede de cabelo que é impregnada com o produto pediculicida. Verificou-se contudo que a exposição dérmica a estes produtos pediculicidas pode ser reduzida sem comprometer a eficácia através de aplicação faseada de um organofosfato ou carbamato e de um piretróide, nesta ordem. Assim, a administração faseada de acordo com a invenção revela maior preocupação com a redução da exposição do sujeito humano a químicos potencialmente tóxicos do que com a crescente resistência ectoparasitária aos produtos pediculicidas.

Vista de um aspecto, a invenção proporciona um produto pediculicida piretróide ou de piretrina para utilização num método para tratamento de um sujeito humano, para combater infestação por ectoparasitas multicelulares com exoesqueletos, em particular piolhos capilares, cujo método compreende aplicação tópica no referido sujeito de um primeiro e um segundo produtos pediculicidas, sendo o referido primeiro produto pediculicida um produto pediculicida de carbamato ou organofosfato e sendo o referido segundo produto pediculicida um produto pediculicida de piretróide ou de piretrina, caracterizado por o referido segundo produto pediculicida ser aplicado entre 15 minutos a 12 horas após a aplicação do referido primeiro produto pediculicida.

Vista de outro aspecto, a invenção proporciona um produto pediculicida organofosfato ou carbamato para utilização num método para tratamento de um sujeito humano para combater infestação por ectoparasitas multicelulares com exoesqueletos, em particular piolhos capilares, cujo método compreende aplicação tópica no referido sujeito de um primeiro e um segundo produtos pediculicidas, sendo o referido primeiro produto

pediculicida um produto pediculicida de carbamato ou organofosfato e sendo o referido segundo produto pediculicida um produto pediculicida de piretróide ou de piretrina, caracterizado por o referido segundo produto pediculicida ser aplicado entre 15 minutos a 12 horas após a aplicação do referido primeiro produto pediculicida.

Vista de um outro aspecto adicional, a invenção proporciona a utilização de um produto pediculicida de carbamato ou organofosfato e um produto pediculicida piretróide ou de piretrina para a preparação de composições tópicas de produto pediculicida para aplicação tópica temporalmente faseada num sujeito humano para combater infestação por ectoparasitas multicelulares com exoesqueletos.

O período de tempo entre a aplicação dos dois produtos pediculicidas é, de um modo preferido, de 20 minutos a 4 horas, de um modo mais preferido 30 minutos a 3 horas, especialmente cerca de 2 horas.

O tratamento de piolhos capilares de acordo com a invenção, que poderá ser através da morte dos piolhos capilares presentes no cabelo ou da morte de qualquer piolho capilar que se pense estar presente no cabelo, é, de um modo preferido combinado com o pentear do cabelo com um pente fino, e.g. um "pente para piolhos". Tais pentes estão há muito tempo amplamente disponíveis. O pentear pode ser efectuado antes, durante ou após o método da invenção, de um modo preferido após, e de um modo preferido, de forma repetida. O pentear é melhor efectuado quando o cabelo está molhado e particularmente quando o cabelo foi tratado com um condicionador.

As composições dos dois produtos pediculicidas apresentam qualquer forma conveniente de aplicação tópica seleccionada de solução, creme, gel, condicionador, dispersão, pó, loção, spray, ou unguento. Contudo, pelo menos uma das composições é um champô, *i.e.* uma composição contendo tensioactivo, ou condicionador. É particularmente preferido que a composição aplicada em último lugar seja um champô ou condicionador.

Numa forma de realização especialmente preferida, a composição aplicada em primeiro lugar é um gel ou solução que contém um organofosfato, *e.g.* uma que contém um álcool tal como isopropanol, ou uma formulação de carbamato fisiologicamente aceitável, *e.g.* uma loção, e a composição aplicada em último é um champô ou condicionador que contém piretróide. Os champôs de permetrina são frequentemente, na realidade, condicionadores.

O produto pediculicida organofosfato utilizado de acordo com a invenção pode ser qualquer organofosfato com efeito de morte ectoparasitária, fisiologicamente aceitável em aplicação dérmica. Exemplos de tais compostos incluem malatião, paratião, diclorvos, clorpirifos, clortião, triclorfon, metilparatião, e fenclorfos. A utilização de malatião é contudo preferida. Quando é utilizado um produto pediculicida carbamato, este pode ser qualquer carbamato com efeito de morte ectoparasitária, fisiologicamente aceitável em aplicação dérmica. Um exemplo de tal composto é o carbaril. A utilização de um organofosfato é contudo preferida.

Para o tratamento de piolhos capilares, em particular, o organofosfato ou carbamato está, de um modo preferido, presente na composição do produto pediculicida numa concentração de 0,02 a 0,4% (em peso), especialmente de 0,04 a 0,2% (em peso),

particularmente cerca de 0,1% (em peso). Os componentes restantes da composição podem ser componentes convencionais para composições tópicas e podem estar presentes em quantidades convencionais, e.g. água, álcoois, agentes de gelificação, tensioactivos, fragrâncias, etc.

O produto pediculicida piretróide ou de piretrina utilizado de acordo com a invenção pode ser qualquer piretróide ou piretrina com efeito de morte ectoparasitária, que seja fisiologicamente aceitável em aplicação dérmica. Exemplos de tais compostos piretróides que são geralmente preferidas relativamente às piretrinas, incluem permetrina, fenotrina, cipermetrina, piretrina e deltametrina. A utilização de permetrina é contudo preferida. As piretrinas, se utilizadas, podem por exemplo ser derivadas de fontes naturais tal como o crisântemo. Contudo, em casos em que as piretrinas são utilizadas, é também preferida a utilização de um agente sinérgico (como referido abaixo).

Para tratamento de piolhos capilares em particular, o piretróide ou piretrina está, de um modo preferido, presente na composição do produto pediculicida numa concentração de 0,2 a 3% (em peso), especialmente 0,5 a 2% (em peso), particularmente cerca de 1% (em peso). Os componentes restantes da composição podem ser componentes convencionais para composições tópicas e podem estar presentes em quantidades convencionais, e.g. água, álcoois, agentes de gelificação, tensioactivos, fragrâncias, etc.

Para tratamento de outros ectoparasitas, o conteúdo de produto pediculicida das composições pode ser ajustado de modo apropriado. Assim, por exemplo, para tratamento de sarna (em que

as composições são geralmente aplicadas na forma de creme, gel ou loção, especialmente em forma de creme), os teores de produto pediculicida podem ser até cinco vezes superiores aos teores preferidos referidos acima para os piolhos capilares.

É especialmente preferido que uma ou ambas as composições de produto pediculicida, especialmente a composição piretróide ou de piretrina, contenha um inibidor de monooxigenase como agente sinérgico para piretróide/piretrina, e.g. butóxido de piperonilo. É também preferido que uma ou ambas as composições de produto pediculicida contenha um abrasivo, e.g. silicato ou diatomáceas, para auxiliar na destruição do exoesqueleto do ectoparasita.

Na invenção, o produto pediculicida pode ser aplicado em qualquer área do corpo, especialmente áreas com cabelo, e de um modo preferido a cabeça. A aplicação pode ser precedida, acompanhada ou seguida de lavagem e/ou enxaguamento. De um modo particularmente preferido, a aplicação da composição posterior é seguida por enxaguamento. De um modo desejável, a composição de organofosfato ou carbamato é mantida em contacto com o cabelo por 15 minutos a 12 horas, especialmente de 20 minutos a 4 horas, de um modo mais preferido 30 minutos a 3 horas, no modo mais preferido cerca de 2 horas. A composição piretróide é, de um modo preferido, mantida em contacto com a pele e cabelo por 5 minutos a várias horas, e.g. 15 a 30 minutos, dependendo da natureza das formulações utilizadas. Uma formulação em creme seria tipicamente mantida em contacto com a pele e cabelo até 12 horas antes da lavagem, enquanto um champô seria tipicamente utilizado por lavagem do cabelo durante cerca de 10 minutos seguido de enxaguamento com água. O método da invenção pode, se necessário, ser repetido, e.g. após 7 a 10 dias, mas para um

caso único de infestação, uma única realização do método será geralmente suficiente.

As composições de organofosfato ou de carbamato utilizadas na invenção geralmente contêm concentrações mais baixas do componente organofosfato ou carbamato do que é convencional para tratamento para piolhos capilares e configuram um aspecto adicional da invenção. Assim, vista a partir deste aspecto adicional, a invenção proporciona uma composição de produto pediculicida tópico que compreende um veículo fisiologicamente aceitável e a partir de 0,02 a 0,4% (em peso), de um modo preferido 0,04 a 0,2% (em peso), especialmente cerca de 0,1% (em peso), de um produto pediculicida de organofosfato ou de carbamato, de um modo preferido uma composição na forma de gel, creme, champô ou solução.

As composições que contêm malatião e um álcool, e.g. isopropanol, são especialmente preferidas.

Uma ou ambas as composições de produto pediculicida, podem conter, de modo vantajoso, um produto pediculicida adicional, e.g. seleccionado das classes cloronicotínico (e.g. imidacloprida), fenilpirazole (e.g. fipronil), oxadiazina (e.g. indoxacarbe), pirazole (e.g. clorfenapir) ou organocloro (e.g. lindano).

As composições de produto pediculicida são, de um modo preferido, embaladas em tubos de plástico, saquetas de utilização única ou frascos de vidro.

A invenção pode também ser utilizada no tratamento de outros ectoparasitas, e.g. pulgas, carraças, outros piolhos

(e.g. *Pediculus humanus humanus* e *Phthirus pubis*) e ácaros. A sarna que resulta de uma infestação pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*, é um estado em particular que pode ser tratado.

Nos casos em que a infestação ectoparasitária, e. g. sarna, está associada com áreas da pele sem cabelo, a aplicação tópica será na área afectada e de modo opcional, em áreas consideradas em risco de infestação. De facto, isto aplica-se a todos os tratamentos de acordo com a invenção.

A invenção será agora adicionalmente descrita com referências aos seguintes exemplos não limitativos.

Exemplo 1

Composição do gel de organofosfato

O malatião em solução concentrada em isopropanol é adicionado a uma concentração de 0,1% (em peso) a um gel para cabelo, comercialmente disponível e.g. Essentials Hair Gel da The Boots Company plc.

Exemplo 2

Composição do Champô Piretróide

A permetrina é adicionada a uma concentração de 1% (em peso) a um champô comercialmente disponível, e.g. Head & Shoulders da Proctor & Gamble, ou condicionador/amaciador.

Exemplo 3

Kit de tratamento de piolhos capilares

Um kit é preparado compreendendo uma caixa de papel, um frasco com 30 mL da composição do Exemplo 1, um frasco com 30 mL da composição do Exemplo 2, e um folheto com instruções para utilização.

Exemplo 4

Tratamento do couro cabeludo

Cerca de 25 mL do gel do Exemplo 1 é massajado no cabelo e couro cabeludo de uma criança em idade escolar infestada com piolhos capilares. Após 30 minutos o cabelo é enxaguado. Após mais noventa minutos o cabelo é molhado e cerca de 25 mL do champô do Exemplo 2 é esfregado no cabelo para criar uma espuma. O cabelo é enxaguado após 10 minutos. No dia seguinte o cabelo é penteado molhado com um pente para piolhos capilares.

Exemplo 5

Ensaio

Uma rapariga com 10 anos, utilizou durante 4 meses uma loção de solução de malatião a 0,5% (Prioderm (Trade Mark) da

Mundipharma) para combater piolhos capilares sem quaisquer efeitos clínicos significativos. Este indivíduo utilizou então um champô de malatião a 1% (Prioderm (Trade Mark) da Mundipharma) durante 30 minutos, lavou o seu cabelo com água, e utilizou então um champô com permetrina a 1% (Nix (Trade Mark) (na realidade um condicionador em vez de estritamente se falar num champô) da ACO HUD) durante 10 minutos. Este tratamento foi repetido após 7 dias e a infestação de piolhos capilares foi erradicada.

Lisboa, 31 de Julho de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Produto pediculicida piretróide ou de piretrina para utilização num método para tratamento de um sujeito humano para combater infestação por ectoparasitas multicelulares com exoesqueletos, cujo método compreende aplicação tópica no referido sujeito de um primeiro e um segundo produto pediculicida, sendo o referido primeiro produto pediculicida um produto pediculicida de carbamato ou organofosfato e sendo o referido segundo produto pediculicida um produto pediculicida de piretróide ou piretrina, caracterizado por o referido segundo produto pediculicida ser aplicado entre 15 minutos a 12 horas após a aplicação do referido primeiro produto pediculicida, e em que os dois produtos pediculicidas são aplicados como uma composição para aplicação tópica na forma de uma solução, um creme, um gel, um condicionador, uma dispersão, um pó, uma loção, um spray ou um unguento, sendo, pelo menos, uma das composições um champô ou um condicionador.
2. Produto pediculicida de organofosfato ou carbamato para utilização num método para tratamento de um sujeito humano para combater infestação por ectoparasitas multicelulares com exoesqueletos, cujo método compreende aplicação tópica no referido sujeito de um primeiro e um segundo produto pediculicida, sendo o referido primeiro produto pediculicida um produto pediculicida de carbamato ou organofosfato e sendo o referido segundo produto pediculicida um produto pediculicida de piretróide ou piretrina, caracterizado por o referido segundo produto pediculicida ser aplicado entre 15 minutos a 12 horas após

a aplicação do referido primeiro produto pediculicida, e em que os dois produtos pediculicidas são aplicados como uma composição para aplicação tópica na forma de uma solução, um creme, um gel, um condicionador, uma dispersão, um pó, uma loção, um spray ou um unguento, sendo, pelo menos, uma das composições um champô ou um condicionador.

3. Produto pediculicida como reivindicado na reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que os ectoparasitas são piolhos capilares.
4. Produto pediculicida como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o referido segundo produto pediculicida é aplicado 20 minutos a 4 horas após a aplicação do referido primeiro produto pediculicida.
5. Produto pediculicida como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o referido segundo produto pediculicida é aplicado 30 minutos a 3 horas após a aplicação do referido primeiro produto pediculicida.
6. Produto pediculicida como reivindicado na reivindicação 3, em que o organofosfato ou carbamato está presente numa composição de um primeiro produto pediculicida com uma concentração de 0,02 a 0,4% (em peso).
7. Produto pediculicida como reivindicado na reivindicação 3, em que o piretróide ou piretrina está presente numa composição de um segundo produto pediculicida com uma concentração de 0,2 a 3% em peso.
8. Produto pediculicida como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o primeiro produto

pediculicida é aplicado como uma solução ou gel que contém organofosfato ou uma formulação fisiologicamente aceitável de carbamato e o segundo produto pediculicida é aplicado como um champô ou condicionador que contém um piretróide.

9. Produto pediculicida como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores em que o primeiro produto pediculicida é um organofosfato.
10. Produto pediculicida como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o primeiro produto pediculicida é malatião e o segundo produto pediculicida é permetrina.
11. Utilização de um produto pediculicida de piretróide ou piretrina e um produto pediculicida de organofosfato ou carbamato para a preparação de composições de produtos pediculicidas tópicos para utilização num método de tratamento de um sujeito humano para combater infestação por ectoparasitas multicelulares com exoesqueletos, cujo método compreende aplicação tópica no referido sujeito de um primeiro e um segundo produto pediculicida, sendo o referido primeiro produto pediculicida um produto pediculicida de carbamato ou organofosfato e sendo o referido segundo produto pediculicida um produto pediculicida de piretróide ou piretrina, caracterizado por o referido segundo produto pediculicida ser aplicado entre 15 minutos a 12 horas após a aplicação do referido primeiro produto pediculicida, e em que os dois produtos pediculicidas são aplicados como uma composição para aplicação tópica na forma de uma solução, um creme, um gel, um condicionador, uma dispersão, um pó, uma loção, um spray

ou um unguento, sendo, pelo menos uma das composições um champô ou um condicionador.

Lisboa, 31 de Julho de 2012