



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1409034 E**

(51) Classificação Internacional:
A61L 26/00 (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2002.07.23**

(30) Prioridade(s): **2001.07.24 US 307548**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.04.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.06.28**
011/2006

(73) Titular(es):

ADVANCED BIOTECHNOLOGIES
3100 BUCKLIN HILL ROAD SUITE 220
SILVERDALE, WA 98383

US

(72) Inventor(es):

ALVIN BERLAT

US

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA TOPICA**

(57) Resumo:

RESUMO

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA TÓPICA"

Uma formulação compreendendo um fluido de silicone não volátil combinado com sílica coloidal pirogenada e um princípio activo farmacêutico.

DESCRIÇÃO
"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA TÓPICA"

A presente invenção relaciona-se com formulações à base de silicone, com um método de fabrico dessas formulações e com a utilização dessas formulações em medicina. Em particular, a presente invenção proporciona um penso à base de silicone compreendendo um princípio activo antibacteriano.

O maltrato da pele provocado, por exemplo por ferimento ou cirurgia, pode produzir feridas que são susceptíveis a infecção por patogéneos, tais como vírus e bactérias. De modo apropriado, pode ser necessário tratar tais feridas com um ou mais princípios activos farmacêuticos, tais como um composto antibiótico, antiviral e/ou antifúngico na esperança de aliviar ou prevenir a infecção da ferida. Embora tais princípios activos farmacêuticos possam ser administrados por várias vias, tal como a administração oral ou tópica, a administração tópica do princípio activo representa um modo de administração conveniente e eficaz para o doente.

Apesar de serem conhecidas formulações farmacêuticas em gele e na forma de creme para administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um fármaco a um tecido alvo por administração tópica, a aplicabilidade universal destas formulações para tratar um sítio de um tecido alvo particular, em particular uma ferida, pode estar limitada por um certo número de razões. Em particular, as preparações farmacêuticas tópicas podem requerer formulações complexas para que seja administrada uma

quantidade terapêutica eficaz do agente farmacêutico activo ao tecido alvo (por exemplo feridas, cortes ou lesões da pele) ao mesmo tempo que se minimiza os efeitos secundários indesejados, tal como irritação da pele e mucosa. Também podem ser necessárias formulações complexas para impedir a degradação do princípio activo na formulação e/ou minimizar a instabilidade física da própria formulação (por exemplo, separação das partes componentes, espessamento/precipitação/aglomeração do princípio activo). Estes problemas podem ser ainda intensificados quando o princípio activo farmacêutico é um sólido que é consideravelmente insolúvel nos diluentes/veículos farmacêuticos correntes etc. De modo apropriado, estes princípios activos farmacêuticos sólidos podem necessitar de formulações particularmente complexas. Ainda um outro problema potencial com as formulações farmacêuticas tópicas conhecidas que as podem tornar inadequadas para aplicação a uma ferida, tal como uma lesão ou corte na pele, é que tais formulações podem impedir o funcionamento normal da pele, podem suprimir a resposta imunológica normal e podem permitir o crescimento de patogéneos, tais como bactérias, em torno das barreiras que elas proporcionam.

A US 5 292 530 descreve um desodorizante contendo complexo de tetracloridrato de alumínio e zircónio e glicina, sílica coloidal pirogenada, um fluido à base de silicone não volátil e um fluido à base de silicone volátil.

Além da probabilidade de infecção, o mau trato da pele provocado por lesão ou cirurgia pode originar cicatrizes em vez de regeneração do tecido original. Estas cicatrizes são tipicamente indesejadas uma vez que podem criar problemas

cosméticos que provocam embaraço, para além do tecido cicatricial não possuir tipicamente a funcionalidade da pele normal. Por exemplo, a sensibilidade táctil pode estar reduzida ou completamente perdida e podem formar-se pontos fracos nas zonas em que o tecido cicatricial se une ao tecido não lesionado. De modo adequado, pode aplicar-se um penso adaptado para reduzir, impedir e/ou melhorar a formação de cicatriz ao tecido ou cicatriz alvo, respectivamente.

A US 5 741 509 descreve um penso à base de silicone compreendendo um fluido de silicone não volátil, sílica coloidal pirogenada e um diluente volátil.

Tipicamente, os regímenes de tratamento para reduzir ou impedir a infecção de uma ferida incluem a aplicação de uma formulação de antibiótico, por exemplo uma pomada à base de antibiótico, à ferida seguida da aplicação de uma cobertura, tal como uma ligadura, para melhorar o contacto da pomada em torno da ferida. De modo apropriado, estas coberturas podem incluir um adesivo para manter a cobertura na posição. Infelizmente, a presença de um adesivo pode provocar uma reacção alérgica a qual podem afectar negativamente o processo de regeneração.

Para impedir ou diminuir a infecção e/ou a formação de cicatriz numa ferida é geralmente necessário aplicar um princípio activo farmacêutico separado, tal como uma pomada à base de antibiótico, e depois um penso ou cobertura concebida para diminuir ou prevenir a formação de tecido cicatricial. Um problema associado com tais métodos de tratamento é que o régimen envolve dois passos; a aplicação do antibiótico seguida da aplicação em separado do penso ou

cobertura. De modo apropriado, se for necessário aplicar uma quantidade adicional do princípio activo farmacêutico ao tecido cicatricial, então o penso terá de ser retirado e os dois passos anteriores repetidos. Desvantajosamente, isto pode não só reduzir a adesão do doente ao tratamento mas pode provocar a deterioração adicional do tecido lesionado e sofrimento adicional ao doente.

Por conseguinte, a presente invenção procura proporcionar formulações melhoradas adequadas para serem aplicadas a um sítio tecidular alvo que está susceptível à infecção patogénica e/ou cicatrização, em especial a uma lesão ou ferida na pele.

De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um penso compreendendo uma formulação incluindo um fluido de silicone não volátil misturado com sílica coloidal pirogenada, e um agente antibacteriano activo. Um tal penso é referido daqui em diante como a formulação da presente invenção.

De modo apropriado, a formulação da presente invenção procura resolver os problemas técnicos supramencionados associados ao tratamento de uma ferida. Em particular, a mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada na formulação da presente invenção pode actuar como um veículo adequado para permitir que seja administrada e retida por um sítio tecidular alvo (i.e. lesão ou corte na pele) uma quantidade terapeuticamente eficaz do princípio activo antibacteriano. De modo apropriado, o princípio activo antibacteriano não se degrada e apresenta tipicamente estabilidade física na formulação da presente invenção. Por exemplo, os

componentes da formulação podem não se separar e o princípio activo antibacteriano pode não precipitar/aglomerar. De modo apropriado, a formulação da presente invenção não necessita de um adesivo adicional para a manter em posição no sítio tecidual alvo minimizando, deste modo, as reacções alérgicas que podem afectar o processo de cicatrização.

De modo apropriado, a formulação da presente invenção tem um objectivo duplo já que ela é utilizada como um penso para reduzir, prevenir ou melhorar a cicatrização de tecido danificado e também pode ser utilizada para a administração tópica de um princípio activo farmacêutico ao tecido. Consequentemente, a formulação da presente invenção permite a aplicação de um princípio activo farmacêutico e um penso/cobertura a um tecido alvo num único passo aumentado, desse modo, a adesão do doente relativamente a um régimen de dois passos que envolve a aplicação em separado de um princípio activo farmacêutico seguida da aplicação de um penso separado. Entender-se-á que a formulação da presente invenção pode ser aplicada por um médico e por pessoal profissional da saúde, já que é fácil de aplicar. Estes métodos de aplicação por pessoal profissional da saúde estão abrangidos pelos métodos da presente invenção como se descreve a seguir.

De modo apropriado, a formulação da presente invenção pode anular a necessidade de uma formulação complexa do princípio activo farmacêutico para garantir que seja administrada uma quantidade terapeuticamente eficaz do princípio activo ao tecido alvo quando o doente se movimenta, já que a mistura do fluido de silicone não volátil e a sílica coloidal pirogenada actua tipicamente

como um veículo para o princípio activo farmacêutico e tem tipicamente uma viscosidade adequada para aderir ao tecido alvo.

De modo apropriado, a actividade do princípio activo farmacêutico na formulação da presente invenção pode ser melhorada relativamente à utilização do princípio activo farmacêutico não modificado, sozinho. Além disso pode utilizar-se princípios activos farmacêuticos na forma de pós e líquidos na formulação da presente invenção sem a necessidade de processamento adicional. Consequentemente, a formulação da presente invenção pode ultrapassar problemas associados à administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um princípio activo farmacêutico líquido ou sólido a um tecido alvo (isto é, administrar e manter o princípio activo no sítio alvo por um período de tempo suficiente para permitir que o princípio activo tenha o efeito desejado) ao mesmo tempo que aumenta a eficácia do princípio activo.

A formulação da presente invenção apresenta uma maior diminuição e/ou prevenção de cicatrizes quando aplicada a um tecido alvo (isto é, ferida) em comparação com uma formulação essencialmente idêntica que não inclua o princípio activo antibacteriano.

Como mencionado anteriormente, os princípios activos farmacêuticos na forma de um pó ou líquido, em particular um pó, requerem, eles próprios, tipicamente formulações complexas para que possam ser aplicados topicamente a um sítio tecidular alvo. Além disso é tipicamente necessária uma cobertura separada, tal como um penso, para manter o princípio activo farmacêutico no sítio tecidular alvo. Por

exemplo, uma vez que um pó é muito frágil e facilmente removido da pele é geralmente utilizado um adesivo para reter o pó, ou uma formulação deste, no sítio alvo. No entanto, o adesivo pode irritar o sítio alvo, podendo também ficar comprometido o processo de actividade normal da pele, isto é, ele pode impedir a passagem de vapor de água, gases e toxinas a partir da pele. Embora apenas em teoria, julga-se que qualquer aumento na eficácia de um princípio antibacteriano, quando incorporado numa mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada, possa ser não só devido à mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada reter e administrar o princípio activo ao sítio tecidular alvo mas também devido à mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada permitir o funcionamento normal do sítio alvo (isto é, pele). Em particular, embora a mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada não possua por si só actividade antibacteriana, julga-se que quando é aplicada à pele ela proporciona uma barreira para patogéneos potenciais e permite o funcionamento normal da pele devido à sua hidrofobicidade, isto é, ela permite a passagem de vapor de água, gases e toxinas a partir daquela intensificando, desse modo, o efeito do princípio activo farmacêutico. De modo apropriado, a formulação da presente invenção pode possuir actividade antibacteriana, antiviral e/ou antifúngica. De modo apropriado, a formulação da presente invenção pode promover o funcionamento normal da pele sem suprimir a resposta imunológica normal. De modo apropriado, a formulação da presente invenção pode não irritar o tecido alvo. Além do mais, tipicamente, a formulação da presente invenção não necessita de cuidados profissionais para uma

manutenção apropriada, em particular para uma ferida pequena.

Através do termo "fluido de silicone não volátil" nós incluimos um fluido de silicone que não se evapore consideravelmente a partir de uma formulação da presente invenção à temperatura normal do organismo (isto é, até e incluindo 38 °C) e à pressão atmosférica. De um modo preferido, o fluido de silicone não volátil não se evapora consideravelmente a partir da formulação à temperatura ambiente (isto é, até e incluindo 25 °C) e à pressão atmosférica.

De modo apropriado, o fluido de silicone não volátil *per se* não apresenta uma tensão de vapor apreciável à temperatura ambiente. De um modo preferido, o teor de voláteis do fluido de silicone não volátil *per se* a 150 °C é menor ou igual a 0,8% em peso, de um modo mais preferido menor ou igual a 0,6% em peso, de um modo ainda mais preferido menor ou igual a 0,4% em peso, de um modo muito preferido menor ou igual a 0,3% em peso com base no peso total do fluido de silicone não volátil *per se*.

De modo apropriado, o componente de fluido de silicone não volátil constitui a base para a formulação da presente invenção e proporciona as propriedades químicas da barreira entre o tecido alvo danificado e o meio ambiente. De modo apropriado, o fluido de silicone não volátil é um polímero de silicone.

De um modo preferido, o fluido de silicone não volátil é um óleo de silicone não volátil. De um modo preferido, o fluido de silicone não volátil tem uma viscosidade a 25 °C

maior ou igual a $500 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (500 centistokes), de um modo mais preferido maior ou igual a $5000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (5.000 centistokes), de um modo muito preferido maior ou igual a $10000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (10.000 centistokes) quando medida segundo a ASTM D-445, IP71 utilizando um viscosímetro com capilar em vidro tal como um Ubbelohde disponível de Fisher Scientific Co., Pittsburgh, Pa., EUA. De um modo preferido, o fluido de silicone tem uma viscosidade a 25°C menor ou igual a $200000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (200.000 centistokes), de um modo mais preferido menor ou igual a $100000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (100.000 centistokes), de um modo muito preferido menor ou igual a $50000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (50.000 centistokes). De modo apropriado, as viscosidades até $100000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (100.000 centistokes) podem ser medidas pela ASTM D-45, IP71 utilizando um viscosímetro de capilar em vidro. As viscosidades superiores a $100000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (100.000 centistokes) podem ser medidas utilizando viscosímetros rotatórios tal como um viscosímetro Brookfield Synchroelectric ou um viscosímetro de Wells-Brookfield disponível de Brookfield Engineering Laboratories, Stoughton, Mass., EUA utilizando os métodos de ensaio ASTM D-1084 (para um viscosímetro de cadinho/fuso) e ASTM D-4287 (para um viscosímetro de cone/placa). De modo apropriado, quando se medem viscosidades superiores a $100000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (100.000 centistokes), utiliza-se viscosímetros concebidos para a região de elevada viscosidade (modelos HA e HB). Os fluidos de silicone não voláteis extremamente preferidos têm uma viscosidade a 25°C de cerca de $30000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (30.000 centistokes) quando medida pela ASTM D-445, IP71 utilizando um viscosímetro de capilar em vidro.

De um modo preferido, o fluido de silicone não volátil compreende um polímero de silicone, em particular um

polímero de silicone linear, em especial um polímero de dimeticona linear. Os fluidos de silicone não voláteis extremamente preferidos compreendem um polímero de polidimetilsiloxano, em especial um polímero de polidimetilsiloxano linear.

Entender-se-á que o aumento da viscosidade do fluido de silicone não volátil na formulação da invenção pode produzir uma formulação com uma durabilidade e resistência maiores à remoção a partir do sítio tecidular alvo, em particular após evaporação do diluente volátil, como se descreve a seguir, a partir da formulação, se for utilizado algum. De modo semelhante, a diminuição da viscosidade do componente de fluido de silicone não volátil produz uma formulação que pode ser mais facilmente aplicada e eliminada do tecido alvo. Utilizando a gama completa de viscosidades do óleo de silicone, a formulação da presente invenção pode ser modulada às necessidades únicas de cada caso. São especialmente preferidos os fluidos de silicone com viscosidades a 25 °C de cerca de $30000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (30.000 centistokes) uma vez que eles proporcionam um equilíbrio entre durabilidade residual e facilidade de aplicação. Um fluido de silicone não volátil particularmente preferido é o Dow Corning 200 com uma viscosidade a 25 °C de cerca de $30000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (30.000 centistokes) produzido pela Dow Corning Inc. (Midland, Michigan).

De um modo preferido, o fluido de silicone não volátil está presente numa quantidade maior ou igual a 20% em peso, de um modo mais preferido maior ou igual a 30% em peso, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 40% em peso, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 50% em peso, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 60%

em peso, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 70% em peso, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 80% em peso, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 85% em peso, de um modo muito preferido maior ou igual a 90% em peso com base no peso total da formulação da presente invenção. De um modo preferido, o fluido de silicone não volátil está presente numa quantidade menor ou igual a 99% em peso, de um modo mais preferido menor ou igual a 97% em peso, de um modo ainda mais preferido menor ou igual a 95% em peso com base no peso total da formulação da presente invenção.

De modo apropriado, a sílica coloidal pirogenada proporciona uma estrutura microesquelética quando dispersada no fluido de silicone não volátil para proporcionar um gel. De um modo preferido, a sílica coloidal pirogenada é amorfa. A viscosidade do fluido de silicone não volátil original pode aumentar drasticamente quando combinado (por exemplo, misturado) com quantidades adequadas de sílica coloidal pirogenada para formar, por exemplo, um gel não fluido com a consistência de uma massa. Pode utilizar-se qualquer sílica coloidal pirogenada amorfa que engrosse apropriadamente o componente de fluido de silicone não volátil. Estas sílicas coloidais pirogenadas incluem tipos não tratados e tipos tratados que foram quimicamente tratadas para modificar a superfície da sílica coloidal pirogenada. Exemplos de sílicas coloidais pirogenadas adequadas incluem, mas não se limitam, Aerosil™ 90, 130, 200, 300, 380, R202, R805, R812, R972, R974 (Degussa Corporation, Ridgefield Park, New Jersey) e CAB-O-SIL™ TS-720 e M-5 (Cabot Corporation, Tuscola, Illinois). Duma maneira geral são preferidas a Aerosil™ 200, Aerosil™ R974, CAB-O-SIL™ TS-720 e quaisquer outros

produtos equivalentes em termos gerais de outros fabricantes de sílicas coloidais pirogenadas uma vez que elas espessam apropriadamente os fluidos de silicone não voláteis. Tipicamente, quanto maior for a quantidade de sílica coloidal pirogenada na mistura mais viscoso é o gel resultante.

De um modo preferido, a sílica coloidal pirogenada está presente numa quantidade maior ou igual a 0,25% em peso, de um modo mais preferido maior ou igual a 0,5% em peso, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 1% em peso, de um modo muito preferido maior ou igual a 2% em peso com base no peso total da formulação da presente invenção. De um modo preferido, a sílica coloidal pirogenada está presente numa quantidade menor ou igual a 10% em peso, de um modo mais preferido menor ou igual a 8% em peso, de um modo ainda mais preferido menor ou igual a 6% em peso, de um modo muito preferido menor ou igual a 5% em peso com base no peso total da formulação da presente invenção. Uma formulação particularmente preferida da presente invenção contém aproximadamente 3% em peso de sílica coloidal pirogenada com base no peso total da formulação da presente invenção.

De um modo preferido, na formulação da presente invenção a mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada compreende um teor maior ou igual a 0,25%, de um modo mais preferido maior ou igual a 0,5%, de um modo muito preferido maior ou igual a 1% em peso de sílica coloidal pirogenada. De um modo preferido, na formulação da presente invenção a mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada compreende um teor menor ou igual a 12%, de um modo mais

preferido menor ou igual a 9%, de um modo muito preferido menor ou igual a 5% em peso de sílica coloidal pirogenada. Estas formulações proporcionam tipicamente um equilíbrio entre consistência e maleabilidade.

De um modo preferido, na formulação da presente invenção a mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada compreende um teor menor ou igual a 99,75%, de um modo mais preferido menor ou igual a 99,5%, de um modo muito preferido menor ou igual a 99% em peso do fluido de silicone não volátil. De um modo preferido, na formulação da presente invenção a mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada compreende um teor maior ou igual a 88%, de um modo mais preferido maior ou igual a 91%, de um modo muito preferido maior ou igual a 95% em peso do fluido de silicone não volátil.

De um modo preferido, na formulação da presente invenção a mistura do fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada está presente numa quantidade maior ou igual a 1%, de um modo preferido maior ou igual a 22%, de um modo preferido maior ou igual a 24,9%, de um modo preferido maior ou igual a 47%, de um modo preferido maior ou igual a 49,9%, de um modo preferido maior ou igual a 57%, de um modo preferido maior ou igual a 59,9%, de um modo preferido maior ou igual a 62%, de um modo preferido maior ou igual a 64,9% em peso da formulação da presente invenção. De um modo preferido, na formulação da presente invenção a mistura do fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada está presente numa quantidade menor ou igual a 98,9%, de um modo preferido menor ou igual a 96%, de um modo preferido menor ou igual a 94,9%, de um

modo preferido menor ou igual a 92%, de um modo preferido menor ou igual a 89,9%, de um modo preferido menor ou igual a 87%, de um modo preferido menor ou igual a 84,9%, de um modo preferido menor ou igual a 82%, de um modo preferido menor ou igual a 79,9%, de um modo preferido menor ou igual a 77%, de um modo preferido menor ou igual a 74,9%, de um modo preferido menor ou igual a 72% em peso da formulação da presente invenção.

A formulação da presente invenção também pode incluir adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis para o tratamento de lesões cutâneas, tais como alcatrão de hulha e ácido salicílico.

De modo apropriado, o princípio activo antibacteriano pode estar na forma de um líquido, gel ou pó. De um modo preferido, o princípio activo antibacteriano está na forma de um sólido, em particular um pó, especialmente um pó que é insolúvel nos diluentes farmacêuticamente aceitáveis típicos, tais como água ou álcoois.

Os agentes antibacterianos preferidos incluem os zeólitos antibióticos, clorohexidina, sulfato de polimixina B, cloreto de benzacrómio, benzamicina, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, mupirocina, bacitracina de zinco e sulfato de neomicina. Os agentes antibacterianos especialmente preferidos incluem zeólitos antibióticos.

Os zeólitos antibióticos preferidos incluem aqueles nos quais os iões permutáveis do zeólito tais como os iões sódio, iões potássio, iões cálcio, iões magnésio e iões ferro foram parcial ou totalmente permutados por iões antibióticos. Os exemplos de iões antibióticos adequados

incluem os iões de prata, cobre, zinco, mercúrio, estanho, chumbo, bismuto, cádmio, crómio e tálio. Os iões metálicos antibióticos preferidos são os iões de prata, cobre e zinco. Estes iões podem ser utilizados sozinhos ou combinados. Um ião antibiótico particularmente preferido é a prata.

Pode utilizar-se zeólitos naturais ou sintéticos como o "componente zeólito". Exemplos destes zeólitos são descritos na Patente US 5 556 699 a qual é aqui incorporada por referência. Os zeólitos antibióticos utilizados na formulação da presente invenção podem ser preparados por técnicas bem conhecidas dos especialistas na matéria, por exemplo, como é descrito na Patente US 5 556 699.

De um modo preferido, os iões de metal antibiótico estão presentes no zeólito numa quantidade maior ou igual a 0,1%, de um modo preferido maior ou igual a 0,25%, de um modo mais preferido maior ou igual a 0,75%, de um modo muito preferido maior ou igual a 1% em peso do zeólito. De um modo preferido, os iões de metal antibiótico estão presentes no zeólito numa quantidade menor ou igual a 15%, de um modo mais preferido menor ou igual a 10%, de um modo muito preferido menor ou igual a 5% em peso do zeólito. Através do termo % em peso do zeólito nós pretendemos dizer em termos do peso do zeólito pesado após secagem a uma temperatura de 110 °C.

De um modo preferido, o princípio activo farmacêutico está presente numa quantidade menor ou igual a 50%, de um modo mais preferido menor ou igual a 30%, de um modo mais preferido menor ou igual a 10%, de um modo muito preferido menor ou igual a 3% em peso da formulação. De um modo

preferido, o princípio activo farmacêutico está presente numa quantidade maior ou igual a 0,1%, de um modo mais preferido maior ou igual a 0,5%, em especial maior ou igual a 1,0% em peso da formulação.

Os especialistas na técnica compreenderão que apesar dos zeólitos antibióticos possuírem actividade antibiótica adequada eles requerem tipicamente formulações complexas para os tornar adequados para aplicação, em particular para aplicação tópica, a um tecido alvo. Surpreendentemente, constatou-se que um zeólito antibiótico pode ser incorporado na mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada, com ou sem um diluente como se descreve a seguir, sem que sejam necessárias técnicas de processamento mais complicadas. Além disso, a formulação resultante da presente invenção que contém o zeólito antibiótico pode apresentar uma actividade antibacteriana melhorada relativamente ao zeólito antibiótico sozinho.

De modo conveniente, a formulação da presente invenção pode ser vista como uma formulação de objectivo duplo, já que ela pode ser utilizada para o tratamento profiláctico e/ou redução do tecido cicatricial e para o tratamento profiláctico e/ou redução da infecção.

De um modo preferido, a formulação da presente invenção inclui ainda um diluente.

Pelo termo "diluente" nós incluimos um veículo que dissolve ou dispersa a mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada e reduz, desse modo, a viscosidade da mistura. De um modo preferido o diluente é um diluente volátil. De um modo preferido o

diluyente volátil evapora-se à temperatura normal do organismo (isto é, até e incluindo 38 °C) e à pressão atmosférica. De um modo mais preferido, o diluyente volátil evapora-se à temperatura ambiente (isto é, até e incluindo 25 °C) e à pressão atmosférica.

De modo apropriado, o diluyente volátil apresenta uma tensão de vapor apreciável à temperatura ambiente. De um modo preferido, o diluyente volátil apresenta um calor de vaporização a 25 °C maior ou igual a 50 kJkg⁻¹, de um modo mais preferido maior ou igual a 75 kJkg⁻¹, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 100 kJkg⁻¹, de um modo muito preferido maior ou igual a 125 kJkg⁻¹. De um modo preferido, o diluyente volátil apresenta um calor de vaporização a 25 °C menor ou igual a 275 kJkg⁻¹, de um modo mais preferido menor ou igual a 250 kJkg⁻¹, de um modo ainda mais preferido menor ou igual a 225 kJkg⁻¹, de um modo muito preferido menor ou igual a 200 kJkg⁻¹.

De modo apropriado, o diluyente volátil apresenta uma viscosidade baixa quando medida a 25 °C. A viscosidade do diluyente volátil pode ser medida utilizando um viscosímetro de capilar em vidro tal como um Ubbelohde disponível de Fisher Scientific Co., Pittsburgh, Pa., EUA, utilizando o método de ensaio ASTM D-445, IP71.

De um modo preferido, o diluyente volátil tem uma viscosidade cinemática maior ou igual a 0,5 mm²s⁻¹, de um modo mais preferido maior ou igual a 2 mm²s⁻¹, em particular maior ou igual a 3 mm²s⁻¹ quando medida de acordo com o método acima. De um modo preferido, o diluyente volátil tem uma viscosidade menor ou igual a 10 mm²s⁻¹, de um modo mais preferido menor ou igual a 9 mm²s⁻¹, em particular menor ou

igual a $8 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ a 25°C quando medida de acordo com o método acima.

De um modo preferido, o diluente é um fluido de silicone (tal como um líquido) uma vez que estes são tipicamente compatíveis com o fluido de silicone não volátil. De um modo preferido, o diluente volátil é um fluido de silicone volátil. De modo apropriado, o fluido de silicone volátil é constituído por um polímero de silicone, em particular um polímero de silicone de ciclometicona. Os polímeros de silicone preferidos são seleccionados de polidimetilciclossiloxano, polimetildissiloxano, octametilciclotetrassiloxano, hexametildissiloxano, dimetilciclossiloxano, dodecametilciclo-hexassiloxano, decametilciclotetrassiloxano ou octametiltrissiloxano ou uma mistura destes.

Exemplos de fluidos de silicone voláteis adequados são o Dow-Corning 244 o qual compreende um octametilciclotetrassiloxano de ciclometicona, o Dow-Corning 245 o qual compreende um decametilciclopentassiloxano de ciclometicona, o Dow Corning 246 o qual compreende um dodecametilciclo-hexassiloxano de ciclometicona e o Dow Corning 345 o qual compreende um decametilciclopentassiloxano de ciclometicona.

Também podem ser utilizadas misturas de fluidos de silicone voláteis para modificar a velocidade de volatilização, se desejado. O componente volátil pode ser adicionado à mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada em qualquer proporção necessária para diminuir a viscosidade a um óleo ou gel suave fácil de

aplicar. A uma diluição muito elevada, por exemplo se se adicionar 1 parte em peso de uma mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada a 1000 partes em peso do diluente volátil, o produto pode ser aplicado como um fluido móvel utilizando um aplicador apropriado, tal como um aplicador "roll-on", ou até mesmo um aerossol a partir de um frasco pulverizador. No outro extremo pode adicionar-se tão pouco quanto 1 parte em peso do diluente volátil a 99 partes em peso de misturas de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada para produzir uma formulação mais viscosa para ajudar à sua aplicação.

De modo apropriado, quando presente, o diluente está presente num teor maior ou igual a 1%, de um modo preferido maior ou igual a 5%, de um modo preferido maior ou igual a 10%, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 15%, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 20%, de um modo muito preferido maior ou igual a 25% em peso, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 30% em peso, de um modo muito preferido maior ou igual a 35% em peso com base no peso total da formulação da presente invenção. De modo apropriado, quando presente, o diluente está presente num teor menor ou igual a 99,9%, de um modo preferido menor ou igual a 75%, de um modo ainda mais preferido menor ou igual a 50% em peso com base no peso total da formulação da presente invenção.

De modo apropriado, quando se inclui um diluente na formulação da presente invenção, então o diluente pode constituir grande parte do balanço da formulação da presente invenção.

De modo apropriado, quando se inclui um diluente na formulação da presente invenção, o fluido de silicone não volátil como aqui descrito está presente numa quantidade maior ou igual a 20% em peso, de um modo mais preferido maior ou igual a 25% em peso, de um modo ainda mais preferido maior ou igual a 30% em peso, de um modo muito preferido maior ou igual a 35% em peso com base no peso total da formulação da presente invenção. De modo apropriado, quando se inclui um diluente na formulação da presente invenção, o fluido de silicone não volátil como aqui descrito está presente numa quantidade menor ou igual a 65% em peso, de um modo mais preferido menor ou igual a 60% em peso, de um modo ainda mais preferido menor ou igual a 55% em peso com base no peso total da formulação da presente invenção.

Para evitar dúvidas, quando se inclui um diluente na formulação da presente invenção, a quantidade de princípio activo farmacêutico e sílica coloidal pirogenada presente na formulação está, de um modo preferido, dentro das gamas preferidas como anteriormente definidas.

Entender-se-á que um diluente volátil pode ser utilizado no lugar ou conjuntamente com um diluente não volátil pelo que a quantidade total de diluente na formulação da presente invenção está dentro das gamas anteriormente indicadas.

De modo apropriado, a mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada tem uma viscosidade superior à da formulação da presente invenção e do diluente, isto é, uma formulação compreendendo a mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal

pirogenada, do diluente e do princípio activo farmacêutico. Consequentemente, uma formulação da presente invenção que inclua o diluente pode ser preparada na forma de um creme, gel, óleo ou massa suave para espalhar o qual pode ser aplicado numa ferida sem originar uma maior lesão ou desconforto. De modo apropriado, se for utilizado um diluente volátil na formulação da presente invenção, depois da mistura ter sido aplicada sobre a ferida, a evaporação do diluente volátil a partir daquela produz uma formulação resultante possuindo tipicamente uma viscosidade maior que é essencialmente equivalente à da mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada sozinha. Por outras palavras, pode produzir-se uma cobertura possuindo a viscosidade de um creme ou gel espesso a partir de um creme para espalhar proporcionando, desse modo, uma maior adesão à ferida e protecção à ruptura, sem provocar uma maior lesão da ferida ou dor e desconforto desnecessários durante a aplicação. Além disso, após evaporação do diluente volátil o princípio activo farmacêutico fica tipicamente sequestrado dentro da formulação da presente invenção, isto é, o princípio activo é retido pela formulação e administrado por via tópica a partir daquela para o tecido alvo.

Os especialistas na técnica compreenderão que a consistência da mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada pode ser ajustada variando a quantidade de diluente ali presente. Consequentemente, a formulação da presente invenção que inclui o diluente pode estar na forma de películas ou folhas, assim como de um creme, gel óleo ou massa suave para espalhar. Tipicamente, as propriedades físicas e químicas da mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada e do

princípio activo farmacêutico residuais permanecem inalteradas após evaporação do diluente volátil. No entanto, entender-se-á, em particular para misturas extremamente viscosas de fluido de silicone e sílica coloidal pirogenada, que podem permanecer vestígios do diluente volátil na formulação após aplicação, o qual pode ser eventualmente eliminado pelo calor do organismo.

De um modo preferido, a formulação da presente invenção está na forma de um gel ou creme. Tipicamente, quando se utiliza um diluente volátil este proporciona um equilíbrio entre a durabilidade residual da formulação final após evaporação do diluente volátil e a facilidade de aplicação.

De um modo preferido, a formulação da presente invenção que contém um diluente (por exemplo, sílica coloidal pirogenada, fluido de silicone não volátil, diluente e princípio activo farmacêutico) tem uma viscosidade maior ou igual a $1000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (1.000 centistokes), de um modo preferido maior ou igual a $5000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (5.000 centistokes), de um modo mais preferido maior ou igual a $10000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (10.000 centistokes) quando medida utilizando um viscosímetro de capilar em vidro utilizando o método de ensaio ASTM D-445, IP71 a 25 °C. De um modo preferido, a formulação da presente invenção que contém um diluente tem uma viscosidade menor ou igual a $25000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (25.000 centistokes), de um modo mais preferido menor ou igual a $22000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (22.000 centistokes), de um modo muito preferido menor ou igual a $20000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (20.000 centistokes) a 25 °C quando medida utilizando um viscosímetro de capilar em vidro utilizando um método de ensaio ASTM D-445, IP71.

De um modo preferido, a formulação da presente invenção que não contém um diluente ou a formulação resultante obtida após evaporação de diluente volátil a partir da formulação da presente invenção que contém um diluente (isto é, após aplicação) tem uma viscosidade maior ou igual a $27000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (27.000 centistokes), de um modo mais preferido maior ou igual a $30000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (30.000 centistokes) quando medida a 25°C utilizando um viscosímetro de capilar em vidro usando o método de ensaio ASTM D-445, IP71 a 25°C . De um modo preferido, a formulação da presente invenção que não contém um diluente ou a formulação resultante obtida após evaporação de diluente volátil a partir da formulação da presente invenção que contém um diluente tem uma viscosidade menor ou igual a $45000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (45.000 centistokes), de um modo mais preferido menor ou igual a $40000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (40.000 centistokes), de um modo muito preferido menor ou igual a $35000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (35.000 centistokes) após evaporação do diluente volátil quando medida utilizando um viscosímetro de capilar em vidro usando o método de ensaio ASTM D-445, IP71 a 25°C .

De modo conveniente, a formulação da presente invenção que contém um diluente volátil (por exemplo, sílica coloidal pirogenada, fluido de silicone não volátil, diluente volátil e princípio activo farmacêutico) possuindo uma viscosidade específica inicial dentro dos limites supramencionados alcança tipicamente a viscosidade final desejada (isto é, após evaporação do diluente volátil a partir daquela) através apenas do calor libertado pelo organismo. De modo conveniente, uma tal formulação pode ser considerada como “seca por si só” após aplicação a um sítio tecidular alvo.

De modo apropriado, uma formulação da presente invenção que contém um diluente volátil na forma de um gel/creme possuindo uma viscosidade inicial de cerca de 15000 até 20000 mm^2s^{-1} (15.000 até 20.000 centistokes) a 25 °C (ASTM D-445, IP71) produz uma formulação resultante com uma viscosidade de cerca de 30000 até 35000 mm^2s^{-1} (30.000 até 35.000 centistokes) a 25 °C (ASTM D-445, IP71) num período de tempo menor ou igual a 20 minutos, de um modo mais preferido menor ou igual a 18 minutos, de um modo ainda mais preferido menor ou igual a 15 minutos após aplicação da formulação a um sítio tecidular alvo (isto é, quando a formulação é submetida a uma temperatura de aproximadamente 38 °C). De modo apropriado, uma formulação da presente invenção que contém um diluente volátil na forma de um gel/creme possuindo uma viscosidade inicial de cerca de 15000 até 20000 mm^2s^{-1} (15.000 até 20.000 centistokes) a 25 °C (ASTM D-445, IP71) produz uma formulação resultante possuindo uma viscosidade de cerca de 30000 até 35000 mm^2s^{-1} (30.000 até 35.000 centistokes) a 25 °C (ASTM D-445, IP71) num período de tempo superior a 10 minutos, de um modo mais preferido maior ou igual a 12 minutos após aplicação da formulação ao sítio tecidular alvo (isto é, quando a formulação é submetida a uma temperatura de aproximadamente 38 °C).

Uma formulação extremamente preferida da presente invenção que contém um diluente inclui:

1 até 5% em peso de sílica coloidal pirogenada como aqui definida;

35 até 65% em peso de fluido de silicone não volátil como aqui definido;

25 até 65% em peso de diluente volátil como aqui definido; e

1 até 5% em peso de um princípio activo antibacteriano;

em que as partes componentes da formulação perfazem um total de 100% em peso.

De modo apropriado, a formulação da presente invenção é adequada para ser utilizada em medicina, em particular para o tratamento terapêutico, curativo e/ou profiláctico de um estado patológico para o qual é indicado a aplicação tópica da formulação. Estados patológicos adequados incluem a redução e/ou prevenção da formação de cicatrizes, o melhoramento de cicatrizes existentes, a redução e/ou prevenção da infecção de um tecido alvo, tal como um corte, ferida ou lesão cutânea, por um patogéneo, tais como bactérias, vírus e fungos. Além disso, a formulação da presente invenção pode ser adequada para ser utilizada no tratamento terapêutico, curativo e/ou profiláctico do eczema, psoríase e dermatite.

Os pensos da presente invenção podem ser utilizados para administrar um princípio activo farmacêutico como definido acima a um tecido alvo. De modo apropriado, o tecido alvo inclui uma ferida, tal como uma lesão cutânea, corte ou uma cicatriz. De um modo preferido, a formulação é administrada por via tópica ao tecido alvo.

Os pensos também podem reduzir e/ou prevenir a formação de cicatrizes, em particular de cicatrizes hipertróficas ou quelóides. De modo conveniente, a formulação da presente invenção pode ser administrada por

via tópica ao sítio tecidular alvo. De modo apropriado, a presente invenção proporciona um penso compreendendo uma formulação da presente invenção como definida acima. De modo apropriado, o penso pode estar numa forma como aqui descrita, por exemplo, gel, creme espesso, película etc.

De modo conveniente, a formulação da presente invenção pode melhorar ou reduzir cicatrizes existentes quando aplicada nas mesmas. Um método de fabrico de uma formulação da presente invenção como aqui definida compreende fazer contactar um princípio activo antibacteriano com um fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada. De um modo preferido, o princípio activo farmacêutico é combinado com uma mistura do fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada. De um modo preferido é também adicionado um diluente, em particular um diluente volátil, como anteriormente definido à formulação da presente invenção.

De um modo preferido, as formulações da presente invenção são preparadas por métodos bem conhecidos dos especialistas na técnica utilizando, por exemplo, agitadores, misturadoras, moinhos e semelhantes e outros métodos adequados para misturar óleos de silicone e sílica coloidal pirogenada. Além disso, pode utilizar-se recipientes de pressão e sistemas de condensação para reter o diluente volátil, se existir algum incluído na formulação da presente invenção. De modo apropriado, a mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada é inicialmente preparada e depois combinada com o diluente, se houver algum incluído, e o princípio activo farmacêutico. Alternativamente, a mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada e de

um diluente pode ser preparada numa etapa e o princípio activo antibacteriano adicionado àquela. Os especialistas na técnica compreenderão que o princípio activo antibacteriano pode ser adicionado em qualquer etapa da preparação da formulação da presente invenção.

Tipicamente, quando o princípio activo antibacteriano representa um zeólito antibiótico é inicialmente preparado uma mistura principal compreendendo o princípio activo antibacteriano, a mistura de uma combinação do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada e, opcionalmente, o diluente como anteriormente descrito. De modo apropriado, a mistura principal inclui o princípio activo antibacteriano a 20% em peso da mistura principal. A mistura principal pode ser depois diluída com a mistura da combinação do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada e/ou o diluente para produzir uma formulação da presente invenção possuindo a concentração desejada do princípio activo antibacteriano (tipicamente 1 até 5% em peso da formulação para um zeólito antibiótico). Vantajosamente, uma tal técnica de processamento pode assegurar uma dispersão correcta do zeólito antibiótico na mistura de fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada e, opcionalmente, do diluente, ao mesmo tempo que minimiza a aglomeração do zeólito antibiótico originando, deste modo, uma maior actividade antibiótica da formulação da presente invenção.

Alternativamente, ou adicionalmente, pode adicionar-se um dispersante tal como estearato de magnésio à mistura principal para promover a dispersão do zeólito antibiótico dentro da formulação da presente invenção. Tipicamente, mistura-se um dispersante anidro com o zeólito antibiótico

anidro antes de se formular. De um modo preferido, incluiu-se 10% em peso do dispersante. A mistura de zeólito antibiótico/dispersante pode ser depois utilizada para preparar uma mistura principal como se descreveu acima. De um modo preferido, particularmente no caso de um zeólito antibiótico, as formulações da presente invenção são preparadas em condições anidras já que a inclusão de água nas formulações da presente invenção pode promover a descoloração e aglomeração do princípio activo farmacêutico originando, desse modo, uma diminuição da eficiência da formulação.

Os pensos da presente invenção podem ser utilizados para tratar uma ferida através da aplicação de uma formulação da presente invenção à ferida.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção proporciona um sistema farmacêutico de administração tópica compreendendo uma formulação da presente invenção.

De um modo conveniente, o penso pode administrar um princípio activo farmacêutico ao tecido alvo e/ou prevenir, reduzir ou melhorar a formação de cicatriz no sítio tecidular alvo.

Os especialistas na técnica compreenderão que as formulações da presente invenção podem ser administradas por profissionais da saúde não médicos. De modo apropriado, as formulações da presente invenção são aplicadas ao tecido alvo por meios bem conhecidos dos especialistas na técnica, tal como a aplicação com uma espátula, um aplicador de tipo "roll-on" ou por pulverização.

A invenção será agora descrita através dos exemplos não restritivos seguintes.

Utilizou-se as matérias-primas seguintes:

Agion™ um zeólito antibiótico, no qual os iões permutáveis do zeólito foram parcial ou totalmente trocados por iões de prata, fornecido pela Agion Technologies de 60 Audubon Road, Wakefield, Mass. 01880, EUA;

Dow Corning 200 possuindo uma viscosidade a 25 °C de cerca de $30000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (30.000 centistokes) (fluido de silicone não volátil);

Dow Corning 245 compreendendo polidimetilciclosiloxano possuindo uma viscosidade de $4 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ a 25 °C (diluyente volátil); e

Aerosil 200™ sílica coloidal pirogenada.

Exemplo 1 - Preparação de uma formulação da presente invenção

Preparou-se uma mistura principal compreendendo 20 por cento de Agion™ e a diferença da mistura principal (80% em peso) constituída por uma mistura de Aerosil 200, Dow Corning 200 e Dow Corning 245 (3% em peso de Aerosil 200 : 50% em peso de Dow Corning 200 : 47% em peso de Dow Corning 245) adicionando o Agion™ em pó a uma mistura do fluido de silicone não volátil, sílica coloidal pirogenada e diluyente de silicone não volátil. Agitou-se a mistura principal com um misturador JH Day Pony à temperatura ambiente, em

condições anidras, durante até 2 horas para realizar a dispersão do Agion™ em pó. Diluiu-se a mistura principal com a quantidade desejada da mistura de Aerosil 200, Dow Corning 200 e Dow Corning 245 (3% em peso: 50% em peso: 47% em peso) para preparar as seguintes formulações da presente invenção na forma de um gel possuindo uma viscosidade de 19000 até 21000 mm^2s^{-1} (19.000 até 21.000 centistokes) a 25 °C quando medida com um viscosímetro de capilar em vidro pelo método de ensaio ASTM D-445, IP71.

	Agion™ % em peso da formulação	Aerosil : Dow Corning 245 (3:50:47) % em peso da formulação
Exemplo 1a	1	99
Exemplo 1b	2	98
Exemplo 1c	5	95

Exemplo 2 - Actividade Antibacteriana

A actividade antibacteriana contra *staphylococcus aureus* foi determinada incubando cada uma das formulações do Exemplo 1a, Exemplo 1b e Exemplo 1c com a estirpe bacteriana, *staphylococcus aureus* numa placa de agar com 2 × 2 polegadas, durante 24 horas na presença de oxigénio. Utilizou-se como controlo uma formulação compreendendo uma mistura de 3% em peso de Aerosil 200, 50% em peso de Dow Corning 200 e 47% em peso de Dow Corning 245 (isto é, sem Agion™).

Os resultados indicados no Quadro 1 demonstram a actividade antibacteriana melhorada das formulações da presente invenção. A amostra de controlo e o ensaio sozinho

(isto é, o ensaio sem uma amostra de controlo) apresentaram um aumento na actividade bacteriana.

Quadro 1

<i>Identificação da amostra</i>	<i>Contagem de organismo (CFU/ml)</i>		<i>Percentagem de redução (%)</i>
	<i>Sem Tempo de Contacto</i>	<i>Tempo de Contacto de 24 Horas</i>	
ENSAIO DE CONTROLO	$3,60 \times 10^4$	$4,50 \times 10^4$	SEM REDUÇÃO
	$3,60 \times 10^4$	$1,01 \times 10^5$	SEM REDUÇÃO
FORMULAÇÃO DA INVENÇÃO COM 1% DE AGION	$3,60 \times 10^4$	<10*	99,99%
FORMULAÇÃO DA INVENÇÃO COM 2% DE AGION	$3,60 \times 10^4$	<10*	99,99%
FORMULAÇÃO DA INVENÇÃO COM 5% DE AGION	$3,60 \times 10^4$	<10*	99,99%
NOTA: * <10 = Limite de detecção do ensaio			

Exemplo 3 - Regeneração in-vivo da Ferida/Actividade Antibacteriana

Seleccionou-se três voluntários humanos com feridas que começaram a transformar-se em quelóides cicatriciais.

Espalhou-se a formulação do Exemplo 1a (2 g) sobre a cicatriz do primeiro voluntário e imobilizou-se a formulação até ter evaporado uma quantidade suficiente de diluente volátil (aprox. 15 minutos) de acordo com o que a formulação resultante aderiu ao sítio tecidular.

Espalhou-se uma formulação de controlo (2 g) compreendendo uma mistura de 3% em peso de Aerosil 200, 50% em peso de Dow Corning e 47% em peso de Dow Corning 245 sobre a cicatriz do segundo voluntário e imobilizou-se a formulação até ter evaporado uma quantidade suficiente de diluente volátil (aprox. 15 minutos) de acordo com o que a formulação resultante aderiu ao sítio tecidular.

Colocou-se Agion™ em pó sozinho (40 mg) sobre a cicatriz do terceiro voluntário e imobilizou-se o pó no sítio tecidular com um adesivo transparente.

Cada um dos doentes foi seguido ao longo de um período de 1 mês e registou-se a diminuição na vermelhidão (que representa uma diminuição da infecção) e o alisamento da cicatriz (que representa o melhoramento e/ou prevenção e/ou redução da cicatriz). Os resultados são mostrados no Quadro 2 abaixo.

Quadro 2

Amostra	Diminuição na Vermelhidão	Alisamento das Cicatrizes
Exemplo 1a	Redução imediata da vermelhidão após 2 dias, seguida de diminuições subsequentes na vermelhidão.	Diminuição sustentada do nível da cicatriz. Após um mês a cicatriz apresentou sinais visíveis de estar a desaparecer.
Controlo	Diminuição pequena da vermelhidão após 1 mês.	Diminuição do nível da cicatriz após 1 mês, mas não tão significativa como no Exemplo 1a, já que a cicatriz continuava presente após 1 mês e sem sinais de estar a desaparecer.
Agion™ sozinho	Observou-se uma diminuição na vermelhidão após 4 dias.	Formou-se uma cicatriz.

Os resultados demonstram que a formulação da presente invenção não só reduz a vermelhidão da cicatriz (indicativo de actividade antibacteriana) como também impede e/ou melhora a formação de tecido cicatricial. Além disso, parece existir um efeito sinérgico dos efeitos antibacteriano e/ou redução da cicatriz na utilização de uma combinação do zeólito antibiótico e da mistura de fluido de silicone não volátil/sílica coloidal pirogenada por comparação com a utilização das partes componentes da formulação da presente invenção.

Exemplo 4

Preparou-se as seguintes formulações listadas no Quadro 3 segundo o Exemplo 1 acima, à excepção do zeólito antibiótico Agion™ ter sido substituído pelo princípio activo farmacêutico apropriado.

Quadro 3

	Agente Activo Farmacêutico (% em peso da formulação)	Aerosil:Dow Corning 200: Dow Corning 245 (3:50:47) (% em peso da formulação)
Exemplo 4a	Acetato de clorhexidina (2% em peso)	98% em peso
Exemplo 4b	Benzamicina (3% em peso)	97% em peso
Exemplo 4c	Eritromicina (3% em peso)	97% em peso

Exemplo 5

A formulação seguinte compreendendo 2% em peso de Agion™, em que a diferença corresponde a uma mistura de 3% em peso de Aerosil e 97% em peso de Dow Corning 200, foi preparada segundo o Exemplo 1 acima. A formulação resultante estava na forma de um gel viscoso possuindo uma viscosidade de aproximadamente 28000 até 30000 mm²s⁻¹ (28.000 até 30.000 centistokes) a 25 °C quando medida por um viscosímetro de capilar em vidro pelo método de ensaio ASTM D-455, IP71.

Lisboa, 27 de Setembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Penso que contém uma formulação que inclui um fluido de silicone não volátil combinado com sílica coloidal pirogenada e um princípio activo antibacteriano.
2. Penso como reivindicado na reivindicação 1 em que o fluido de silicone não volátil inclui um polímero de silicone, de um modo preferido uma dimeticona linear.
3. Penso como reivindicado na reivindicação 1 ou 2 em que o fluido de silicone não volátil está presente numa quantidade maior ou igual a 20% em peso da formulação.
4. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que a sílica coloidal pirogenada está presente numa quantidade maior ou igual a 0,25% em peso da formulação.
5. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que a mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada contém um teor maior ou igual a 0,25% em peso de sílica coloidal pirogenada.
6. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que a mistura do fluido de silicone não volátil e da sílica coloidal pirogenada contém um teor menor ou igual a 12% em peso de sílica coloidal pirogenada.

7. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que o princípio activo antibacteriano está presente numa quantidade maior ou igual a 0,1% em peso da formulação.
8. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que o princípio activo antibacteriano está presente numa quantidade menor ou igual a 50% em peso da formulação.
9. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que o princípio activo antibacteriano está na forma de um sólido, em particular de um pó.
10. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que o princípio activo antibacteriano é um zeólito antibiótico.
11. Penso como reivindicado na reivindicação 10 em que o zeólito antibiótico contém iões permutáveis que foram total ou parcialmente permutados com um ião metálico de antibiótico seleccionado do grupo constituído pelos iões prata, cobre e zinco ou por uma mistura de dois ou mais destes iões.
12. Penso como reivindicado na reivindicação 11 em que os iões metálicos de antibiótico no zeólito estão presentes numa quantidade maior ou igual a 0,1% em peso com base no peso do zeólito.

13. Penso como reivindicado na reivindicação 11 ou 12 em que iões metálicos de antibiótico no zeólito estão presentes numa quantidade menor ou igual a 15% em peso com base no peso do zeólito.
14. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 11 até 13 em que os iões metálicos de antibiótico incluem iões de prata.
15. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes incluindo ainda um diluente.
16. Penso como reivindicado na reivindicação 15 em que o diluente é um diluente volátil.
17. Penso como reivindicado na reivindicação 16 em que o diluente volátil compreende um fluido de silicone volátil.
18. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 15 até 17 em que o diluente está presente numa quantidade maior do que 1% em peso da formulação.
19. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 15 até 18 em que a viscosidade do diluente é menor ou igual a $10 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$, a 25 C quando medida pelo método de ensaio ASTM D-455.
20. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 16 até 19 em que após evaporação do

diluyente volátil da formulação produz uma formulação resultante possuindo uma viscosidade maior.

21. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que o fluido de silicone não volátil tem uma viscosidade menor ou igual a $200000 \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ (200.000 centistokes) quando medida a 25 °C.

22. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que a formulação está na forma de um creme, gel, óleo, pasta suave para espalhar ou de uma formulação móvel no fluido para pulverização.

23. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes em que a formulação compreende:

1 até 5% em peso de sílica coloidal pirogenada;
35 até 65% em peso de fluido de silicone não volátil; 25 até 65% em peso de diluyente volátil;
e
1 até 5% em peso de um princípio activo antibacteriano,

em que as partes constituintes da formulação perfazem 100% em peso.

24. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes para reduzir, prevenir ou melhorar a formação de cicatriz em tecido danificado.

25. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes para a administração tópica de um agente activo farmacêutico a um tecido.
26. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes para o tratamento terapêutico, curativo e/ou profiláctico de eczema, psoríase e dermatite.
27. Penso como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes para utilização em medicina.
28. Método de fabrico de um penso como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes compreendendo fazer contactar um princípio activo antibacteriano com uma mistura de um fluido de silicone não volátil e sílica coloidal pirogenada.
29. Método de fabrico de um penso como reivindicado na reivindicação 28 incluindo ainda o passo de adição de um diluente.
30. Utilização de uma formulação com definida em qualquer uma das reivindicações 1 até 23 no fabrico de um penso para o tratamento profiláctico e/ou terapêutico de uma infecção por um patogéneo, tais como bactérias ou vírus.
31. Utilização de uma formulação com definida em qualquer uma das reivindicações 1 até 23 no fabrico de um penso

para o tratamento profiláctico e/ou terapêutico de uma cicatriz, em particular para reduzir e/ou prevenir cicatrizes.

32. Utilização de uma formulação com definida em qualquer uma das reivindicações 1 até 23 no fabrico de um penso para administrar um princípio activo farmacêutico a um tecido alvo.
33. Utilização como reivindicada na reivindicação 32 em que o penso é aplicado topicamente a um tecido alvo.
34. Sistema farmacêutico de administração tópica compreendendo um penso como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 27.
35. Aplicador compreendendo um reservatório que inclui um penso como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 27, e um distribuidor em comunicação de fluido com o reservatório para fornecer a formulação a partir do reservatório.
36. Aplicador como reivindicado na reivindicação 35 em que o distribuidor abrange um sistema de pulverização, uma bola "roller ball" ou um aplicador.

Lisboa, 27 de Setembro de 2006