



(11) *Número de Publicação:* PT 822816 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K031/505 A

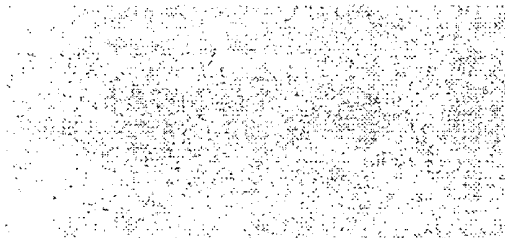
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.04.10	(73) <i>Titular(es):</i> BRUCE E. KATZ 60 E. 56TH STREET, NEW YORK NY 10022 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.04.12 US 421674	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.02.11	(72) <i>Inventor(es):</i> BRUCE E. KATZ US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.08.08	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PREPARAÇÃO DERMATOLÓGICA E MÉTODO PARA TRATAMENTO DE CERATOSES ACTÍNICAS

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO DERMATOLÓGICA E MÉTODO PARA TRATAMENTO DE CERATOSES ACTÍNICAS



DESCRIÇÃO

"PREPARAÇÃO DERMATOLÓGICA E MÉTODO PARA TRATAMENTO DE CERATOSSES ACTÍNICAS"

Este invento relaciona-se com composições para tratamento de lesão actínica na pele. Mais particularmente, o invento relaciona-se com uma composição consistindo em 5-fluoroacil em combinação com um agente de descamação da pele superficial, e o seu uso para redução de ceratoses actínicas pré malignas.

Antecedentes do Invento

O cancro de pele é a forma mais comum de cancro vista hoje no mundo. Os três tipos mais comuns de cancro de pele incluem carcinoma basocelular (BCE), carcinoma espinocelular (SCC), e melanoma maligno (MM). Um em cinco americanos desenvolverá alguma forma de cancro de pele numa altura qualquer das suas vidas, e estima-se que para cima de um milhão de americanos desenvolverá alguma forma de cancro cada ano. O melanoma maligno é uma das formas mais mortais de cancro e tem vindo a aumentar a uma velocidade alarmante. Apenas na última década, a sua incidência duplicou e prevê-se que um em 105 americanos será vítima desta doença. A exposição ao sol tem sido implicada na etiologia do BCE, SCC e MM. Pensa-se que o aumento epidémico na proporção destes cancros esteja directamente relacionado com os aumentos substanciais nas actividades ao ar livre da nossa população e o desejo, ao longo das últimas décadas, de uma pele "bronzada". Ceratoses actínicas, pré-malignas são crescimentos de pele comuns que se pensa serem induzidos pela exposição solar, e têm o potencial para desenvolverem cancro de pele em para

cima de 20% dos casos. Eles aparecem frequentemente na pele anos antes do desenvolvimento de carcinomas cutâneos. O melanoma maligno desenvolve-se frequentemente em áreas do corpo onde houve danos solares prévios.

É considerado um padrão de cuidados a erradicação de tantas ceratoses actínicas quanto possível com a menor quantidade de desconforto, inconveniência e trauma (morbidez) para o doente. Desde que se mostrou que o número total de ceratoses actínicas aumenta, se for deixada sem tratamento, qualquer terapia que produza uma diminuição estatisticamente significativa no seu número será considerada tratamento efectivo.

A remoção cirúrgica de ceratoses actínicas não é sempre possível nem desejável. A cirurgia não é prática quando estão presentes muitas pequenas ceratoses, e a cicatriz produzida por cirurgia é geralmente inaceitável em áreas da pele expostas, relativamente visíveis. Além disso, pensa-se que, nos estádios iniciais do seu desenvolvimento, muitas ceratoses são muito pequenas de modo que se tornam invisíveis a olho nu e portanto difíceis ou impossíveis de remover cirurgicamente.

Agentes químicos tais como 5-fluoracil (5-FU) ou masoprocol topicamente aplicados, foram utilizados para erradicar ceratoses actínicas. Enquanto o 5-FU demonstrou eficácia para este propósito, verificou-se que causa dor, comichão, inflamação da pele, ulceração e desfiguração cosmética frequentemente tão severa que os doentes devem evitar ser vistos em público, porque a sua aparência pode causar medo ou repulsão, tornando assim inaceitável o seu uso terapêutico em muitos indivíduos. Estes efeitos também excluem o uso de 5-FU sobre grandes áreas de pele para tratar ceratoses incipientes e/ou microscópicas. Problemas associados com o uso de 5-FU foram reconhecidos na arte anterior, e a patente U.S. 4 234 599 discute os problemas da terapia 5-FU e

propõe o uso de certos ácidos carboxílicos (particularmente hidroxiácidos e cetoácidos) bem como dos seus ésteres e sais de amina como substitutos para o 5-FU no tratamento de ceratoses actínicas bem como não-actínicas.

Vários compostos ácidos carboxílicos, particularmente os ácidos carboxílicos halogenados, os cetoácidos e os ácidos alfa-hidroxicarboxílicos, e especialmente ácidos glicólico e láctico, (bem como os seus ésteres, sais e lactonas), são largamente usados presentemente como agentes de descamação da pele superficial. Foi visto que o seu uso pode produzir melhorias cosméticas na aparência da pele, mas não foram muito efectivas na remoção de ceratoses actínicas.

Será assim apreciado que exista a necessidade para um agente topicamente activo que seja efectivo na remoção de ceratoses actínicas, enquanto se evitam os efeitos secundários indesejáveis das preparações da arte anterior. O presente invento fornece uma composição que efectivamente remove ceratoses actínicas sem efeitos secundários severos. A composição pode ser aplicada a áreas relativamente grandes de pele para tratar ceratoses macroscópicas e para evitar o desenvolvimento de ceratoses incipientes. Estas e outras vantagens do presente invento serão prontamente aparentes a partir da discussão, descrição e exemplos que se seguem.

Breve Descrição do Invento

É revelado aqui o uso de uma composição para o fabrico de um medicamento para o tratamento de lesão actínica da pele a qual consiste em, em peso, 0,10-10% 5-fluoracil e 5-70% de um agente de descamação da derme superficial seleccionado de um grupo consistindo em: ácidos hidroxicarboxílicos, cetoácidos, ácidos carboxílicos halogenados, ácido salicílico, e combinações

daqueles, colocados num veículo farmacêuticamente aceitável. O ácido pode, nalguns casos estar presente como um sal, éster ou lactona. Num modelo de realização do invento, a composição inclui aproximadamente 5% de 5-fluoroacil. Nalguns casos, o agente de descamação da derme superficial compreende um alfa-hidroxiácido, e em formulações particulares, o ácido compreende ácido glicólico ou láctico. O veículo pode compreender uma loção, um gel ou um veículo aquoso.

De acordo com o presente invento, também é fornecido um estojo ("kit") para o tratamento de lesão actínica da pele compreendendo:

pelo menos duas composições de tratamento de pele, consisitindo cada composição, em peso: 0,10-10% de 5-fluoroacil, 5-70% de um agente de descamação da derme superficial seleccionado de um grupo consisitindo em: ácidos hidroxicarboxílicos, ácidos carboxílicos halogenados, cetoácidos, ácido salicílico, e combinações daqueles, e um veículo farmacêuticamente aceitável, sendo as referidas pelo menos duas composições adicionalmente caracterizadas por a concentração de 5-fluoroacil diferir em cada uma delas.

Descrição Detalhada do Invento

O presente invento é dirigido a uma composição dermatológica que efectivamente remove ceratoses actínicas minimizando os efeitos adversos geralmente encontrados quando se usam composições da arte anterior. A composição do presente invento inclui 5-fluoroacil juntamente com um agente de descamação da derme superficial do tipo geralmente utilizado para produzir intensificação cosmética da pele removendo ou minimizando rugas, pele envelhecida pela luz, hiperpigmentação etc. Tais agentes de descamação superficial incluem tipicamente ácidos orgânicos, particularmente ácidos

halogenados, hidroxiácidos e cetoácidos bem como ácidos fenólicos como o ácido salicílico. Os ácidos podem estar presentes na forma livre, ou como um sal, éster, anidrido da lactona ou outro derivado daquele, e dentro do contexto desta revelação, "ácidos carboxílicos" referir-se-á aos ácidos livres bem como aos seus derivados. As Patentes U.S. Nos. 4 234 599; 4 197 316; 4 363 815 e 5 091 171 revelam ácidos carboxílicos e seus derivados os quais têm utilidade como agentes de descamação superficial, e tais materiais podem ser usados na prática do presente invento. Os alfa-hidroxiácidos (AHAs) são largamente usados como agentes de descamação superficial, e o ácido glicólico e láctico são os mais correntemente utilizados.

Os resultados obtidos com o presente invento são inesperados dado que se verificou que o 5-fluoroacil causa queimadura, comichão, ulceração e outros danos na pele; e os agentes de descamação da derme superficial, enquanto apenas moderadamente irritantes para a pele, são em geral inefectivos na remoção das ceratoses.

É sabido que as AHAs e outros tais agentes exercem um efeito de descamação superficial aumentando a permeabilidade, e diminuindo a adesão da camada corneócita da pele. Embora não se deseje especular, é postulado que quando o 5-FU e os agentes de descamação superficial são combinados numa composição única, o efeito destrutivo do 5-FU nas ceratoses actínicas é amplificado devido à sua absorção aumentada através da camada corneócita mais permeável. Além disso, a fotolesão ao nível das fibras elásticas da derme é reduzida, e nalguns casos invertida pelo efeito regenerativo do agente de descamação superficial. Assim, através do uso de uma composição do presente invento as ceratoses actínicas pré-malignas e outras lesões solares são removidas juntamente com lesões cosméticas tais como rugas e pigmentação. Como resultado, é fornecida uma composição na qual o efeito benéfico do 5-FU é

intensificado, pelo aumento na permeabilidade e descamação resultante da presença do agente de descamação superficial, de modo que concentrações mais baixas daqueles serão suficientes, e além disso, o efeito restaurador do agente de descamação superficial contraria qualquer lesão resultante do 5-FU de um modo inesperado e benéfico.

O componente activo da composição do presente invento consiste, em peso, em 0,10-10% de 5-FU e 5-70% de um agente de descamação superficial seleccionado de um grupo compreendendo: ácidos hidroxicarboxílicos, ácidos carboxílicos halogenados, cetoácidos, ácido salicílico, e combinações daqueles. De preferência, o agente de descamação superficial é um ácido alfa-hidroxicarboxílico. A composição é tipicamente colocada num veículo farmaceuticamente aceitável, do tipo bem conhecido na arte e pode ainda incluir outros ingredientes tais como anestésicos locais, humidificantes, corantes, fragrâncias, espessantes, etc.

Num modelo de realização particularmente preferido, o 5-FU está presente numa concentração de cerca de 2-8% e mesmo com maior preferência cerca de 2-5%. Como notado acima, o veículo pode ainda incluir humidificantes, fragrâncias, corantes, espessantes, lubrificantes e preservativos, como é bem conhecido na arte. Um humidificante particularmente preferido compreende um material derivado do colagénio tal como laurato de colagénio etc. Nalguns casos, o veículo pode simplesmente compreender água, enquanto noutros casos pode ser um veículo baseado numa loção e pode tipicamente incluir ingredientes tais como glicerine, propilenoglicol, metil e/ou propilparaben, hidroxialquilcelulose etc. Num modelo de realização preferido, o veículo pode compreender um veículo baseado no creme, hipo-alergénio, "alto lípido" (high lipid).

Parte Experimental

Foi conduzido um estudo clínico para avaliar a eficácia de uma composição particular do presente invento. No estudo, 20 doentes, tendo cada um ceratoses actínicas faciais múltiplas foram seleccionados. Um lado (seleccionado ao acaso) da cara de cada um dos doentes foi tratado com uma composição do presente invento, e o outro lado tratado com uma composição da arte anterior. A eficácia do tratamento foi avaliada na base da redução em ceratoses. Especificamente, a composição da arte anterior que foi avaliada foi a solução de Jessner, uma composição de descamação facial superficial conhecida na arte e que compreende 14 gramas de resorcinol, 14 g de ácido salicílico e 14 ml de ácido láctico em 100 ml de 95% de etanol. A composição do presente invento compreendeu a solução de Jessner juntamente com 5-FU.

Os doentes foram tratados numa base semanal, durante oito semanas. No início de cada tratamento, foi usada acetona para limpar toda a cara, após o que foi aplicada a solução de Jessner em ambos os lados da cara, e a composição de 5-FU do presente invento num lado. Após cada tratamento foi referido aos doentes para não lavar as suas faces até à manhã seguinte. Começando no dia a seguir ao tratamento, os sujeitos aplicaram um emoliente diariamente para evitar a secura. Um emoliente recomendado compreendeu cápsulas amaciadoras da pele Ponds®.

Antes do começo do tratamento, foi feita uma avaliação de linha base das ceratoses para cada doente. Fotografias faciais foram tomadas como linha base e foram repetidas seis após acabar o estudo.

A Tabela 1 representa uma compilação de dados do estudo. A tabela lista o número de ceratoses em cada lado da cara do doente antes e depois

do tratamento e sumaria a percentagem de ceratoses removidas durante o tratamento. Será notado a partir da tabela que a composição do presente invento produziu 88% de remoção de ceratoses em que a solução de Jessner sozinha produziu apenas 15% de remoção. É notável que num número de casos, a solução do presente invento forneceu 100% de remoção enquanto a solução de Jessner sozinha não forneceu redução nalguns casos.

Para além do precedente, foram feitas biópsias de pele de três doentes, antes do tratamento e seis meses após a cessação do tratamento. As biópsias foram feitas numa área de aproximadamente um centímetro anterior ao trago em ambos os lados da cara. Na pele tomada do lado da cara tratado com solução 5-FU, foi notado que havia menos displasia epidérmica quando comparado com o lado da cara tratada com solução de Jessner sozinha. Num caso, foi notada uma melhoria da elastose dérmica solar na metade tratada com a composição 5-FU.

Avaliações globais subjectivas pelos investigadores e doentes foram todas mais positivas para o tratamento 5-FU do que para a solução de Jessner. Verificou-se que havia uma maior redução no número sardas causadas pelo sol, telangiectasias e rugas nas metades da cara tratada com solução de 5-FU. As complicações que ocorreram no estudo foram mínimas e transientes. Um eritema facial ligeiro e xerose suave foram ocasionalmente notadas. Estes problemas foram resolvidos com o uso de um emoliente.

Sumariando, verificou-se que um tratamento de oito semanas com a composição do presente invento reduziu significativamente o número de ceratoses actínicas na amostra de doentes. Efeitos adversos do tratamento foram mínimas, e a remoção foi permanente.

TABELA 1

DOENTE Nº	NÚMERO DE CERATOSES ACTÍNICAS				% DE CERATOSES ACTÍNICAS REMOVIDAS	
	ANTES DO TRATAMENTO		SEIS MESES APÓS O TRATAMENTO			
	5-FU+ JESS	JESS	5-FU+ JESS	JESS	5-FU+ JESS	JESS
1	8	11	0	10	100	9
2	19	22	1	15	95	32
3	15	7	2	5	87	29
4	8	7	1	7	88	0
5	13	17	3	11	77	35
6	11	9	1	8	91	11
7	21	28	3	27	86	4
8	10	11	0	7	100	36
9	8	7	1	5	88	29
10	18	27	5	25	72	7
11	9	12	1	11	89	8
12	14	15	0	15	100	0
13	12	10	1	9	92	10
14	13	11	2	8	85	27
15	14	16	3	15	79	6
16	18	16	3	15	83	6
17	14	12	2	10	86	17
18	9	8	0	6	100	25
19	14	11	1	11	93	0
20	8	10	2	9	75	10
Média	13	13	2	11	88	15

CHAVE:

5-FU+JESS = Metade da cara tratada com 5-FU e solução de descamação de Jessner

JESS = Metade da cara tratada apenas com solução de descamação de Jessner

Enquanto o estudo clínico descrito acima usou 5-FU e solução de Jessner, um agente de descamação superficial padrão, serão obtidos resultados benéficos similares usando outros agentes de descamação superficial em combinação com 5-FU. Outros agentes de descamação superficial particularmente preferidos incluem soluções de ácido glicólico e soluções de ácido láctico usadas quer separadamente quer em combinação.

A concentração de 5-FU utilizada dependerá do progresso das ceratoses e do estágio do tratamento. Concentrações de 5-FU relativamente elevadas, i.e. cerca de 5-10% serão tipicamente utilizadas para a remoção de ceratoses estabelecidas. Concentrações de alguma maneira mais baixas, i.e., cerca de 3-5%, podem ser utilizadas para completar a remoção uma vez começada, ou naqueles casos em que concentrações mais elevadas não são toleradas pelo doente. Concentrações ainda mais baixas, i.e., cerca de .10-1% podem ser usadas como parte de um programa de manutenção pós-remoção, ou como um tratamento profilático. O tratamento profilático pode ainda envolver composições incluindo anti-oxidantes, eliminadores de radicais livres, bloqueadores solares etc. Dentro do contexto do presente invento, variações na concentração dos ingredientes activos pode ser prontamente ajustada por um praticante especializado para satisfazer circunstâncias particulares.

Seguem-se agora, apenas com o propósito de referência, descrições de como o invento pode ser usado.

A composição do presente invento pode ser usada num programa de tratamento em que é feita uma série de aplicações à pele de um doente durante um período de tempo. O tratamento pode prosseguir num modo pulsado, em que

a composição é aplicada à pele numa base regular, embora não diária. O tratamento pode ser levado a cabo numa base semanal. Verificou-se que o tratamento pulsado produz um efeito máximo com um mínimo de desconforto para o doente. Contudo, será apreciado que o tratamento também ser levado a cabo numa base diária, especialmente quando são utilizadas composições incluindo quantidades mais baixas de 5-FU.

Em geral, verificou-se ser mais conveniente combinar o agente de descamação superficial e o 5-FU numa composição única; contudo, os dois componentes podem ser aplicados sequencialmente sem perda de efeito. Em tal aplicação sequencial, os dois componentes podem ser aplicados em qualquer ordem. As aplicações podem ser feitas cerca de três a quatro horas uma da outra. As aplicações podem ser ainda feitas dentro de uma hora e de preferência, dentro de cerca de meia hora.

Tipicamente, o tratamento pode ser levado a cabo durante um período de tempo, utilizando concentrações decrescentes dos materiais activos. De acordo com isto, o presente invento pode ser implementado em ligação com um estojo ("kit") de tratamento. O estojo ("kit") inclui uma série de composições tendo concentrações diferentes de 5-FU, variando tipicamente desde cerca de .10-10%. O estojo ("kit") também incluirá de preferência materiais para o acompanhamento do doente tais como emolientes e agentes de condicionamento da pele tais como alfa-hidroxiácidos contendo composições, anti-oxidantes, eliminadores de radicais livres etc.

Estojos ("Kits") separados podem ser fornecidos para uso por médicos e doentes. O estojo ("kit") do médico incluirá concentrações de

materiais 5-FU relativamente elevadas. Nalguns casos, o estojo ("kit") do médico pode incluir uma solução stock do agente de descamação superficial de concentração aproximadamente 10%, e um número de contentores separados de 5-FU a diferentes concentrações. Isto permitirá ao médico formular concentrações específicas para doentes particulares.

Lisboa, 17 de Outubro de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição para o fabrico de um medicamento para o tratamento de lesão actínica da pele, consistindo a referida composição em, em peso:

0,10-10% de 5-fluoroacil;

5-70% de um agente de descamação da derme superficial seleccionado de um grupo consistindo em: ácidos hidroxicarboxílicos, ácidos carboxílicos halogenados, cetoácidos, ácido salicílico, e combinações daqueles; e

um veículo farmaceuticamente aceitável.

2. Uso de uma composição como na reivindicação 1, em que o referido 5-fluoroacil está presente a uma concentração de 2-5%.

3. Uso de uma composição como na reivindicação 1, em que o referido agente de descamação da derme superficial compreende um ácido carboxílico livre.

4. Uso de uma composição como na reivindicação 1, em que o referido agente de descamação da derme superficial é um ácido alfa-hidroxicarboxílico.

5. Uso de uma composição como na reivindicação 4, em que o

referido ácido alfa-hidroxicarboxílico é seleccionado de um grupo consistindo em ácido glicólico, ácido láctico, e combinações daqueles.

6. Uso de uma composição de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de lesão actínica da pele, consistindo a referida composição em, numa base ponderal:

0,10-10% de 5-fluoroacil;

5-70% de ácido glicólico ou ácido láctico; e

um veículo farmacêuticamente aceitável.

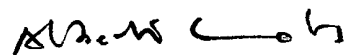
7. Um estojo ("kit") para o tratamento de lesão actínica da pele, o referido estojo ("kit") compreendendo:

pelo menos duas composições para o tratamento da pele, consistindo cada composição em, em peso: 0,10-10% de 5-fluoroacil; 5-70% de um agente de descamação da derme superficial seleccionado de um grupo consistindo em: ácidos hidroxicarboxílicos, ácidos carboxílicos halogenados, cetoácidos, ácido salicílico, e combinações daqueles; e um veículo farmacêuticamente aceitável, as referidas pelo menos duas composições caracterizadas ainda por as concentrações de 5-fluoroacil em cada uma diferirem.

8. Um estojo ("kit") como na reivindicação 7, incluindo ainda um produto de limpeza para limpar a pele do doente como preparação para aplicação de uma das referidas pelo menos duas composições.

9. Um estojo ("kit") como na reivindicação 7, em que o referido produto de limpeza compreende uma almofada absorvente saturada com uma solução de limpeza.

Lisboa, 17 de Outubro de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA