



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

(11) PI 0813627-0 B1



(22) Data do Depósito: 28/07/2008

(45) Data de Concessão: 14/09/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA COMPREENDENDO UM PEPTÍDEO CATIÔNICO E KIT PARA ADMINISTRAÇÃO DA MESMA

(51) Int.Cl.: A61K 38/00; A61K 38/04.

(30) Prioridade Unionista: 26/07/2007 US 60/952,059.

(73) Titular(es): REVANCE THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): HONGRAN FAN STONE; JACOB M. WAUGH.

(86) Pedido PCT: PCT US2008071350 de 28/07/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/015385 de 29/01/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/01/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO UM PEPTÍDIO CATIÔNICO ANTIMICROBIANO E KIT PARA ADMINISTRAÇÃO DA MESMA. A presente invenção refere-se a peptídios antimicrobianos que exibem uma faixa ampla de atividade antimicrobiana contra as bactérias gram-positivas e gram-negativas, bem como fungos, bolor, e vírus. O peptídio antimicrobiano da invenção é um peptídio catiônico e pode conter uma sequência de HIV-TAT ou uma sequência reversa de HIV-TAT, ou derivados das mesmas. A presente invenção também refere-se a composições antimicrobianas contendo o peptídio catiônico. Essas composições são especialmente úteis para a aplicação típica a pele, ao cabelo, as unhas, a vagina, a uretra, ao ouvido, a cavidade oral, à passagem nasal, ao sistema respiratório, à região oftalmica, e diversas regiões de mucosa. As composições da presente invenção melhoram a condição e/ou a aparência da região tratada, e são adequadas para uso em longo prazo e/ou uso de rotina para, por exemplo, para prevenir, ou prevenir a recorrência da infecção microbiana. A presente invenção também refere-se a kits para uso no melhoramento da condição ou da aparência da pele, das unhas ou da área tratada. Esses kits podem facilitar a facilidade de uso, a armazenagem em longo prazo e/(...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA
COMPREENDENDO UM PEPTÍDEO CATIÔNICO E KIT PARA
ADMINISTRAÇÃO DA MESMA".**

[001] Este Pedido de Patente reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/952.059, depositado em 26 de julho de 2007, o pedido de prioridade para o pedido de patente U.S. Nº 12/669.705, agora Patente U.S. Nº 8,623,811, que fica incorporado aqui, neste Pedido de Patente por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se à peptídeos antimicrobianos para uso em aplicações farmacêuticas e cosméticas, para o tratamento ou a prevenção de infecções microbianas, e/ou a prevenção de recorrência de uma infecção microbiana depois de tratamento.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] Os pequenos peptídeos catiônicos antimicrobianos (os AMP) são antibióticos de ocorrência natural do sistema imune inato. Os AMP estão amplamente distribuídos em animais e plantas e estão entre os mais antigos fatores de defesa de hospedeiros. O espectro de atividade dos mesmos pode incluir bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como fungos e determinados vírus. Como a resistência dos micróbios patogênicos com relação aos antibióticos convencionais aumenta, esses antibióticos endógenos são uma fonte importante para serem projetadas novas terapias contra uma variedade de doenças infecciosas, incluindo as terapias com relação às infecções microbianas crônicas, bem como para uso de rotina e/ou profilático. No entanto, para muitas aplicações, esses peptídeos devem ser, além de serem eficazes, suficientemente seguros, e estáveis de tal forma a permitir o uso em longo prazo e/ou de rotina sem impactar de forma

negativa a área afetada.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[004] A presente invenção proporciona peptídeos antimicrobianos que exibem uma faixa ampla de atividade antimicrobiana contra as bactérias gram-positivas e gram-negativas, bem como fungos, bolor, e determinados vírus. Os peptídeos da invenção são catiônicos, contém aminoácidos carregados de forma positiva tais como a lisina, a arginina e a histidina, junto com outros aminoácidos não-carregados tais como a glicina e glutamina. Os peptídeos da invenção são seguros, eficazes e suficientemente estáveis para permitir o uso a longo prazo ou de rotina.

[005] A presente invenção também proporciona composições antimicrobianas contendo o peptídeo antimicrobiano. As composições são estáveis, e por esse motivo podem ser formuladas em uma variedade de formas para o uso de rotina. Essas composições são especialmente úteis para a aplicação tópica à pele, cabelo, unha, vagina, uretra e cavidade oral, passagem nasal, sistema respiratório, região oftálmica, diversas regiões de mucosas e outras áreas afetadas, para o tratamento, prevenção, ou prevenção da recorrência de uma infecção microbiana. As composições da presente invenção, através da redução, inibição ou prevenção da infecção microbiana, aumentam a condição e/ou a aparência da região tratada, mesmo com o uso em longo prazo ou uso de rotina.

[006] A presente invenção também proporciona kits para uso no melhoramento da condição ou da aparência da pele, unha, e outra área tratada. Esses kits podem conter os componentes que facilitam o suprimento e a aplicação das composições da invenção, e podem ser projetadas para a aplicação conveniente e o armazenamento em longo prazo das composições.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[007] Fragmentos de peptídeo de HIV-TAT foram usados em conjunto com a toxina botulínica para a produção de composições das toxinas botulínicas mais estáveis, mais eficazes e mais seguras para finalidades terapêuticas, estéticas e/ou cosméticas. Essas composições que contém a toxina botulínica estão descritas no Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/882,632, depositado em 29 de dezembro de 2006, intitulado "Compositions and Methods of Topical Application And Transdermal Delivery of Botulinum Toxins Stabilized With Polypeptide Fragments Derived From HIV-TAT", o pedido de prioridade para o pedido de patente U.S. Nº. 11/955.076 que foi publicado como U.S. 2008/0233152 A1 e Pedido de Patente U.S. Nº 12/520,971, publicado como U.S. 2010/0021502 A1, o qual é incorporado aqui, neste pedido de patente por referência em sua totalidade. Os presentes inventores observaram que fragmentos de peptídeo de HIV-TAT, e peptídeos relacionados, tem atividade antimicrobiana e são úteis como ingredientes ativos em composições farmacêuticas e cosméticas. Esses peptídeos são seguros e eficazes para uso em longo prazo ou de rotina (como por exemplo, na ausência da toxina botulínica).

[008] Desse modo, um aspecto da presente invenção é um peptídeo catiônico que compreende uma sequência de HIV-TAT ou sequência reversa de HIV-TAT nos N- ou C-terminais, ou em ambos o N-terminal e o C-terminal. Por exemplo, o peptídeo antimicrobiano pode ter uma sequência de HIV-TAT tal como Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 1), ou sequência reversa de HIV TAT, tal como Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg (SEQ ID NO: 2), nos N- ou C-terminais, ou em ambos o N-terminal e o C-terminal.

[009] Em uma modalidade, o peptídeo catiônico compreende uma parte do N-terminal que é uma sequência de HIV-TAT ou uma sequência reversa de HIV-TAT, uma parte de um C-terminal que é

uma sequência de HIV-TAT ou sequência reversa de HIV-TAT, e um ou mais resíduos catiônicos (como, por exemplo, Lys ou Arg) entre a parte do N-terminal e a parte do C-terminal. Por exemplo, o peptídeo pode ter a partir de 5 até 20 resíduos catiônicos tais como Lys entre a parte do N-terminal e a parte do C-terminal, tal como cerca de 12, cerca de 15, ou cerca de 17 resíduos catiônicos.

[0010] Em uma modalidade, a título de exemplo, a invenção é um peptídeo catiônico que tenha a sequência quer se segue: Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Gly-(Lys)_n-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 3), ou Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Lys-Arg-Gly-(Lys)_n-Gly-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Lys-Arg (SEQ ID NO: 4), nas quais n é a partir de cerca de 5 até cerca de 20, tal como a partir de cerca de 10 até cerca de 20.

[0011] Em uma modalidade da invenção, a parte do N-terminal do peptídeo é uma sequência de HIV-TAT ou e a parte do C-terminal é uma sequência reversa de HIV-TAT. Em outra modalidade, a parte do terminal N- é uma sequência de HIV-TAT reversa e a parte do C-terminal é uma sequência de HIV-TAT reversa. Por exemplo, o peptídeo antimicrobiano pode ter a sequência de aminoácidos que se segue: Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Gly-(Lys)₁₅-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 5).

[0012] Em determinadas modalidades, o peptídeo contém uma sequência de aminoácidos de ocorrência natural, tal como uma sequência de HIV-TAT, porém pode, de forma alternativa, conter melhoramentos da sequência de ocorrência natural para aumentar a potência da mesma. Os peptídeos antimicrobianos com a potência aumentada podem ser identificados através da utilização de uma análise como a descrita ou exemplificada, por exemplo, aqui, neste pedido de patente. Em determinadas modalidades, o peptídeo da invenção é biodegradável com facilidade.

[0013] Em geral, os derivados antimicrobianos da sequência HIV-TAT ou da sequência reversa de HIV-TAT, que são contempladas pela presente invenção, são caracterizadas como tendo um conteúdo especificamente alto de resíduos de Arg e de Lys. Por exemplo, o peptídeo da invenção pode conter pelo menos cerca de 50%, coletivamente, de resíduos dos aminoácidos Arg e Lys, porém também pode conter pelo menos cerca de 75%, ou pelo menos cerca de 80% de resíduos de Arg e Lys. Nessas ou em outras modalidades, esses derivados podem ter uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 ou 4, com a partir de 1 até 5 substituições, inserções ou cancelamentos de aminoácidos (coletivamente), incluindo 1, 2, 3 ou 4 substituições, inserções ou cancelamentos com relação às SEQ ID NO: 3 ou 4. Em determinadas modalidades essas substituições, inserções ou cancelamentos estão localizados dentro da sequência de HIV-TAT ou da sequência reversa de HIV-TAT.

[0014] Os peptídeos antimicrobianos da invenção têm um comprimento a partir de cerca de 15 aminoácidos até cerca de 100 aminoácidos. Em determinadas modalidades, o peptídeo catiônico é a partir de cerca de 25 até cerca de 50, ou a partir de cerca de 25 até cerca de 40 aminoácidos de comprimento. Em uma modalidade a título de exemplo, o peptídeo antimicrobiano é de cerca de 35 aminoácidos de comprimento.

[0015] A presente invenção é eficaz para inibir, matar e/ou lisar diversos organismos microbianos, e pode ter um amplo aspecto antimicrobiano. A título de exemplo, as bactérias para as quais a invenção pode ser bacteriostática ou bactericida incluem as bactérias gram-positivas e gram-negativas tais como: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (grupo A), *Streptococcus spp.* ("grupo viridans"), *Streptococcus agalactiae* (grupo B), *Streptococcus bovis*, *Streptococcus* (espécies anaeróbicas), *Streptococcus pneumoniae*,

Streptococcus mutans, *Enterococcus spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Actinobacillus actinomycetumcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, e *Eubacterium nodatum*.

[0016] Desse modo, o peptídeo antimicrobiano da invenção pode ser útil para a inibição de tais bactérias para a melhora da infecção ou infecções bacterianas, ou para reduzir a possibilidade de infecção ou infecções microbianas, que incluem: bacteremia, pneumonia, meningite, osteomielite, endocardite, cáries dentárias, doenças periodontárias, sinusite, rinite, conjuntivite, infecções do trato urinário, tétano, gangrena, colite, gastroenterite aguda, impetigo, acne, acne "posacue", infecções de ferimentos, infecções de queimadura, fascite, bronquite, e uma variedade de abscessos, infecções hospitalares, e infecções oportunistas.

[0017] O peptídeo antimicrobiano da invenção também é eficaz para inibir o crescimento e a sobrevivência de organismos de fungos tais como os dermatófitos (como por exemplo, *Microsporium spp.* tais como *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, e *Microsporum gypseum*; e *Trichophyton spp.*, tais como *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. Trichophyton*, *T. schoenleinii*, e *T. tonsurans*), *Acremonium spp.*, *Fusarium oxysporum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Onychocola canadensis*, *Scytalidium dimidiatum*; leveduras (por exemplo, *Candida albicans*, *C. Tropicalis*, ou outras espécies de *Candida* e *Saccharomyces cerevisiae*), *Torulopsis glabrata*,

Epidermophyton floccosum, *Malassezia furfur*, *Pityrosporon orbiculare* ou *ovale*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger* e outro *Aspergillus spp.*, *Zygomycetes* (por exemplo, *Rhizopus* e *Mucor*), *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitides*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, e *Sporothrix schenckii*.

[0018] Por esse motivo, o peptídeo antimicrobiano é útil para a inibição de organismos fúngicos para o tratamento ou a prevenção de infecções tais como: Aspergilose, Blastomicose, Candidíase, Coccidioidomicose, Criptococcose, Histoplasmose, Paracoccidiomicose, Esporotricose, Zigomicose. Em determinadas modalidades da invenção o peptídeo antimicrobiano é eficaz para o tratamento ou a prevenção de *Tinea pedis*, *Tinea versicolor*, e *Onychomycosis*. Outras infecções fúngicas para as quais o peptídeo antimicrobiano da invenção é eficaz incluem: *Tinea barbae*, micose de lobo, Micetoma, Piedra, Pitiríase versicolor, Tinea capitis, Tinea corporis, *Tinea cruris*, *Tinea favosa*, *Tinea nigra*, Otomicose, Feohifomicose, e Rinosporidiose.

[0019] A presente invenção também é eficaz contra determinados vírus, tais como HIV, vírus do herpes simples, citomegalovírus, e papilomavírus humano. Por esse motivo, o peptídeo antimicrobiano da invenção também é eficaz para a prevenção ou o tratamento de infecções tais como queimaduras de frio, herpes genital e verrugas, e eficaz para a prevenção de infecções por HIV.

[0020] A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica ou cosmética que contém o peptídeo antimicrobiano da invenção, e um transportador e/ou diluente farmaceuticamente ou cosmeticamente aceitável. Em geral, as composições da invenção não contêm a toxina botulínica, como descrita no Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/882,632, depositado em 29 de dezembro de

2006, intitulado "Compositions and Methods of Topical Application And Transdermal Delivery of Botulinum Toxins Stabilized With Polypeptide Fragments Derived From HIV-TAT," o pedido de prioridade para o pedido de patente U.S. Nº. 11/955.076 que foi publicado como U.S. 2008/0233152 A1 e Pedido de Patente U.S. Nº 12/520,971, publicado como U.S. 2010/0021502 A1, o qual é incorporado aqui, neste Pedido de Patente, por referência.

[0021] As composições da invenção podem compreender, consistir em, ou consistir essencialmente no peptídeo antimicrobiano da invenção em uma quantidade eficaz para a atividade antimicrobiana, em combinação com um transportador e/ou um diluente. A esse respeito, a expressão "consistir essencialmente em" significa que a composição contém somente o peptídeo antimicrobiano com transportador(es) e/ou diluente(s) farmaceuticamente ou cosmeticamente aceitáveis, e pode opcionalmente conter um agente ou agentes antimicrobianos, tais como um antibiótico, ou um agente anti-inflamatório (como por exemplo, as NSAID). Por exemplo, quando formulado para a administração tópica, a composição da invenção pode opcionalmente conter peróxido de benzoil, Clindamicina, Eritromicina, Tetraciclina, Bacitracina, Neomicina, Mupirocina, Polimexina B, Miconazola e/ou Clotrimazola. Em determinadas modalidades, o transportador ou o diluente é um transportador ou um diluente aquoso, tal como solução salina tamponada.

[0022] A composição farmacêutica ou cosmética da invenção pode ser formulada para a administração tópica, o que pode ser uma alternativa bem-vinda à terapia sistêmica para o tratamento ou a prevenção de muitas infecções microbianas. Em determinadas modalidades, a terapia tópica com a composição da invenção é administrada em conjunto com uma terapia sistêmica ou com outra terapia para prover tanto resultados aditivos como sinergéticos. Por

exemplo, o peptídeo antimicrobiano da invenção pode agir de forma sinérgica com um ou mais de peróxido de benzoil, Clindamicina, Eritromicina, Tetraciclina, Bacitracina, Neomicina, Mupirocina, Polimexina B, Miconazola, Clotrimazola e/ou outros agentes antimicrobianos equivalentes.

[0023] O tratamento com a composição da invenção pode não somente tratar diversas infecções microbianas, mas também é eficaz para prevenir a ocorrência de tais infecções em uma primeira instância, e para prevenir a recorrência dessas infecções. Neste último aspecto, a presente composição é administrada na região afetada depois do tratamento com a terapia tópica ou sistêmica. Para a prevenção da ocorrência de uma infecção tratada de modo eficaz, ou para prevenir a ocorrência de uma primeira instância em uma região suscetível, a composição pode ser administrada de forma rotineira (como por exemplo, diariamente) durante um período de tempo longo, incluindo por dias, semanas ou mesmo anos.

[0024] Quando formulada para a administração tópica, a composição da presente invenção pode conter ingredientes típicos em composições farmacêuticas ou cosméticas, tais como transportador, veículo ou meio. Especificamente, o transportador, o veículo ou o meio é compatível com os tecidos aos quais ele será aplicado, tal como a pele, o cabelo, a unha, a vagina, a uretra, o ouvido, a cavidade oral, a passagem nasal, o sistema respiratório, a região oftalmica e/ou a mucosa. As composições e os componentes da invenção são adequados para entrar em contato com os tecidos infectados ou para uso em pacientes em geral sem a toxidez, incompatibilidade, instabilidade, resposta alérgica, e similares. Na forma apropriada, as composições da invenção podem compreender qualquer ingrediente usado convencionalmente nos campos sob consideração.

[0025] Nos termos de sua forma, as composições da invenção

podem incluir soluções, emulsões (incluindo microemulsões), suspensões, cremes, loções, géis, pós ou outras composições sólidas ou líquidas para aplicação à pele e outros tecidos nos quais a composição possa ser usada. Essas composições podem conter: antimicrobianos adicionais, umidificadores e agentes de hidratação, agentes de penetração, conservantes, emulsificadores, óleos naturais ou sintéticos, solventes, detergentes, agente de gelificação, emolientes, antioxidantes, fragrâncias, enchimentos, espessantes, ceras, absorventes de odor, materiais de corante, agentes de coloração, pós, agentes de controle da viscosidade e água, e opcionalmente incluindo anestésicos, ativos anti-coceira, extratos botânicos, agentes de condicionamento, agentes de escurecimento ou de clareamento, agentes de brilho, umectantes, mica, minerais, polifenóis, silícones ou derivados do mesmo, bloqueadores solares, vitaminas e fitomedicinais. Em determinadas modalidades, a composição da invenção é formulada com os ingredientes acima de modo a ficar estável durante um longo período de tempo, como pode ser benéfico quando é pretendido um tratamento contínuo ou em longo prazo.

[0026] As composições da invenção podem estar na forma de composições de liberação controlada ou de liberação contínua, na qual o peptídeo antimicrobiano em conjunto com os agentes ativos adicionais são encapsulados ou contidos de outra forma dentro de um material, de tal modo que eles sejam liberados sobre a pele ou a área afetada de uma maneira controlada com o passar do tempo. As composições da invenção podem estar contidas dentro ou sobre matriz, lipossomas, vesículas, microcápsulas, microesferas e similares, ou dentro ou sobre um material sólido particulado.

[0027] A administração da composição da invenção pode ser feita a qualquer região afetada ou suscetível, por exemplo, às pernas,

ombros, costas (incluindo a parte mais baixa), axila, palmas, pés, pescoço, virilha, dorso das mãos ou dos pés, cotovelos, parte superior dos braços, joelhos, parte superior das pernas, nádegas, peito, pélvis ou qualquer outra parte do corpo para qual o tratamento ou a prevenção de infecção possa ser desejada. Esse tratamento também é contemplado para tratar e/ou cobrir lesões tais como cortes, esfoladuras, e queimaduras da pele, de forma a tratar ou a prevenir infecções da área lesionada.

[0028] As composições da invenção são adequadas para uso em ambientes fisiológicos com um pH variando a partir de cerca de 4,5 até cerca de 6,3, e desse modo, as composições podem ser formuladas em um pH similar ou equivalente. As composições de acordo com esta invenção podem ser armazenadas tanto em temperatura ambiente como sob condições refrigeradas.

[0029] A composição da invenção contém uma quantidade do peptídeo antimicrobiano eficaz para a ação antimicrobiana. Em geral, a composição contém a partir de cerca de 0,01% (p/v) até cerca de 20% do peptídeo antimicrobiano. Em determinadas modalidades, a composição contém a partir de cerca de 0,5% até cerca de 10% do peptídeo antimicrobiano, tal como cerca de 0,5%, cerca de 1%, cerca de 5% ou cerca de 10% do peptídeo antimicrobiano.

[0030] Em uma modalidade, a composição farmacêutica da invenção é um limpador ou umidificador. Os limpadores e umidificadores da invenção podem ser especificamente úteis para o condicionamento da pele e ao mesmo tempo tratando e/ou prevenindo uma infecção microbiana, tal como a acne, incluindo a "propionibacterium" acne. Este aspecto da invenção também é eficaz para prevenir a recorrência da acne depois que a acne tenha sido eficazmente dissipada. Nesse aspecto, o limpador e o umidificador podem ser aplicados rotineiramente na área afetada, como por

exemplo aproximadamente diariamente, e em uma base contínua ou de rotina. Por exemplo, o tratamento pode ser continuado durante dias, semanas, meses e mesmo anos.

[0031] Em outra modalidade, a composição da invenção é uma solução tópica eficaz contra os pés de atleta (*Tinea pedis*), e/ou onicomicose. Nesse aspecto, a composição pode ser uma solução aquosa para encharcar ou pintar a região afetada. Nessa modalidade, a invenção também é eficaz para a prevenção da recorrência da condição, através do tratamento diário. Além disso, quando usada para o tratamento da onicomicose, a composição da invenção pode ser usada em conjunto com uma terapia sistêmica, para proporcionar resultados mais eficazes e para melhorar a condição e/ou a aparência das unhas.

[0032] Em outras modalidades, a composição da invenção é formulada como um desinfetante bucal, spray oral, ou um gel oral. Nesse aspecto, o desinfetante bucal ou o spray oral da invenção é eficaz para a prevenção de cáries dentárias, para o tratamento e/ou a prevenção de doença periodontária, para o tratamento de garganta irritada, ou para o tratamento ou a prevenção de halitose que possa ser ocasionada pela presença ou a atividade de micróbios. Quando formulada como um gel oral, a composição da invenção é eficaz para o tratamento e a prevenção de feridas em torno da boca, tais como feridas de frio ou feridas de câncer. Quando formulada como um desinfetante bucal, spray oral, ou um gel oral, a composição, em geral, contém a partir de cerca de 0,01% até cerca de 10% do peptídeo antimicrobiano, tal como cerca de 1%, cerca de 2%, cerca de 3% ou cerca de 6% do peptídeo antimicrobiano.

[0033] Em ainda outra modalidade, a invenção é formulada como um creme ou uma loção. Essas formulações são especificamente adequadas para o tratamento e/ou a prevenção da infecção ou do

aparecimento do vírus do herpes simples. Desse modo, em determinadas modalidades, a invenção é adequada para o tratamento do herpes genital, feridas de frio ou catapora.

[0034] A composição da invenção também pode ser formulada como um spray nasal eficaz contra a rinite, ou formulada como gotas oftálmicas eficazes contra conjuntivite.

[0035] Em outro aspecto, a invenção proporciona um método para o tratamento ou a prevenção de uma condição associada com uma infecção microbiana. O método da invenção compreende a administração de uma composição farmacêutica ou cosmética da invenção que contenha o peptídeo antimicrobiano a um paciente que está tendo ou é suspeito de estar tendo uma infecção microbiana. Em determinadas modalidades, a composição é administrada ao paciente depois do tratamento da infecção, tanto com a composição da invenção como com uma terapia alternativa para impedir uma futura recorrência. O paciente pode ser qualquer paciente humano ou veterinário.

[0036] As composições da invenção são úteis para o tratamento e/ou a prevenção de infecções bacterianas, fúngicas e virais locais ou sistêmicas na pele, no cabelo, nas unhas, na vagina, na uretra, no ouvido, na cavidade oral, no sistema respiratório, na região oftálmica, nas regiões da mucosa nasal e diversas mucosas, por via tópica ou sistêmica, através de diversos trajetos tais como o intravenoso ou subdérmico. Essas doenças podem ser, por exemplo, a acne, incluindo a "propionibacterium" acne, onicomicose, pés de atleta, herpes genital, cárries, doença periodontária, rinite ou conjuntivite. Em modalidades a título de exemplo, a infecção é uma infecção por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, e/ou por um vírus da herpes simplex.

[0037] Com a finalidade de tratar, prevenir, ou prevenir a recorrência da infecção microbiana, o peptídeo antimicrobiano pode ser administrado pelo menos uma vez por dia durante pelo menos uma semana. Alternativamente, a composição é administrada pelo menos duas vezes ao dia durante pelo menos dois dias. Em determinadas modalidades, a composição é administrada aproximadamente diariamente, em pelo menos diariamente, duas vezes por semana, ou durante cerca de um mês. Em determinadas modalidades, a composição da invenção é administrada durante vários meses, tal como pelo menos dois meses, seis meses ou cerca de um ano ou mais longa. A invenção também é adequada para uso em longo prazo, o que pode ser especificamente benéfico para impedir a infecção recorrente ou para a prevenção da infecção ou a condição em pacientes suscetíveis a risco, incluindo pacientes imunocomprometidos. Esse uso em longo prazo pode envolver um tratamento durante pelo menos dois anos, três anos, quatro anos ou mesmo cinco ou mais anos.

[0038] Em outro aspecto, a composição da invenção é um kit, que contém o peptídeo ou a composição da invenção embalada para facilitar o suprimento e/ou a aplicação da composição as regiões afetadas ou suscetíveis. A embalagem ou o dispensador pode incluir um frasco, tubo, frasco de spray ou outro dispensador. Em determinadas modalidades da invenção, a composição é embalada em uma forma concentrada, e diluída para uma concentração desejada na ocasião do uso pelo usuário final. Neste ou em outro aspecto, a composição é formulada e embalada de uma maneira adequada para o armazenamento em longo prazo para a manutenção da eficácia da composição.

[0039] O kit também pode incluir componentes adicionais para facilitar a aplicação da composição à área afetada, tal como, por

exemplo, um pincel, uma esponja, uma haste flexível de algodão ou similares.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: Efeito do peptídeo sobre condições caracterizadas através de infecção microbiana.

[0040] Os experimentos que se seguem foram projetados para testar os efeitos de formulação diluente, porém, surpreendentemente, foi descoberto que o peptídeo catiônico é por ele próprio um antimicrobiano potente. Foi descoberto que o peptídeo da invenção não era somente seguro para uso em longo prazo, porém eficaz para o tratamento e a prevenção, incluindo a prevenção da recorrência de diversas condições associadas com a infecção microbiana. Na luz desses resultados, os efeitos do peptídeo sobre o crescimento microbiano foram testados no exemplo 2.

Exemplo 1.1

[0041] Um indivíduo masculino com 15 anos de idade com uma história de 2 anos de acne estava usando a formulação tópica do peptídeo (SEQ ID NO: 5) a 5%, duas vezes por dia durante 4 semanas. A formulação do creme foi composta pelo excipiente álcool de cetila, miristato de isopropila, álcool de estearila, hidroxitolueno butilado, estearil éter de polioxietileno, edetado di-sódico e água purificada. A acne desapareceu em duas semanas com o uso da formulação tópica. Com o uso continuado da formulação durante dois anos, não foram observados novos aparecimentos ou efeitos adversos.

Exemplo 1.2.

[0042] Uma mulher com 36 anos de idade que tinha *Tinea pedis* (pé de atleta) na forma exibida como uma erupção cutânea irritante, e pruriente e exudando entre os seus dedos dos pés, encharcou os seus pés em uma formulação tópica do peptídeo (SEQ ID NO: 5) a 5%,

durante 10 minutos antes de dormir e aplicação tópica da formulação do peptídeo a 1% duas vezes por dia sobre a área infectada e o resto dos seus pés. A formulação em creme era composta pelos excipientes álcool de cetila, miristato de isopropila, álcool de estearila, hidroxitolueno butilado, estearil éter de polioxietileno butilado, edetado di-sódico e água purificada. Em uma semana, a coceira foi reduzida e a exudação foi parada. Na semana 4, as crostas da pele desapareceram e não havia evidencia de pele anormal sobre os seus pés. Ela continuou a utilização da formulação do peptídeo a 0,05% durante 5 anos sem outro aparecimento ou evento adverso.

Exemplo 1.3.

[0043] Um homem de 78 anos de idade foi diagnosticado com onicomicose depois da confirmação da invasão do fungo com base no exame microscópico e de uma cultura de raspas de unha. Ele começou a pincelar as suas unhas dos dedos e a base da unha circundante com uma formulação do peptídeo (SEQ ID NO: 5) duas vezes por dia. A formulação do creme era composta dos excipientes: álcool de cetil, miristato de isopropila, álcool de estearila, hidroxitolueno butilado, estearil de éter polioxietileno, edetado di-sódico e água purificada. 12 semanas mais tarde, as unhas dos dedos cresceram todas tendo uma textura e cor normais. Ele continuou a utilização da formulação do peptídeo durante 2 anos e as suas unhas ficaram totalmente livres da infecção fúngica.

Exemplo 1.4.

[0044] Um homem de 65 anos de idade foi diagnosticado com onicomicose depois da confirmação da invasão do fungo com base no exame microscópico e de uma cultura de raspas ou de cortes de unhas. Ele iniciou com uma terapia oral durante 1 mês. Em seguida, ele começou a pincelar as suas unhas dos dedos e a base da unha circundante com uma formulação a 10% do peptídeo (SEQ ID NO: 5)

diariamente. A formulação do creme era composta pelos excipientes álcool de cetila, miristato de isopropila, álcool de estearila, hidroxitolueno butilado, estearil éter de polioxietileno, edetado di-sódico e água purificada. Ele continuou a utilização da formulação do peptídeo durante 2 anos e as suas unhas ficaram totalmente livres da infecção fúngica e não ouve a recorrência da infecção de fungos adicional em suas unhas dos pés.

Exemplo 1.5.

[0045] Um menino de 10 anos de idade que tinha uma história de 2 anos de cáries dentárias usou o desinfetante bucal do peptídeo (SEQ ID NO: 5) durante duas semanas. A formulação consistiu em solução salina normal e de 1 a 5% de peptídeo. Os seus sintomas foram significativamente aliviados. Ele continuou a utilização do desinfetante bucal do peptídeo durante dois anos sem que fossem observadas novas cavidades nos dentes.

Exemplo 1.6.

[0046] Uma mulher de 36 anos de idade que teve o aparecimento de uma ferida de frio em sua boca aplicou uma formulação do peptídeo (SEQ ID NO; 3) a 1% três vezes por dia. A formulação do hidrogel foi composta por 30% de poloxâmero. Todas as feridas de frio desapareceram dentro de dois dias.

Exemplo 1.7.

[0047] Uma mulher de 24 anos que tina herpes genital aplicou o peptídeo a 1% (SEQ ID NO: 5) duas vezes por dia na área afetada. A formulação do creme foi composta pelos excipientes álcool de cetila, miristato de isopropila, álcool de estearila, hidroxitolueno butilado, estearil éter de polioxietileno butilado, edetado di-sódico e água purificada. Todos os sintomas desapareceram no final do período de tratamento.

Exemplo 1.8.

[0048] Uma mulher de 18 anos de idade, com uma história de rinite durante três anos usou o spray nasal que continha o peptídeo da invenção (SEQ ID NO: 5) três vezes por dia durante uma semana. A formulação consistiu em solução salina normal e de 1 a 5% do peptídeo. Ela sentiu um alívio imediato dos sintomas tais como coceira, espirros e congestão nasal.

Exemplo 1.9.

[0049] Um menino de 8 anos de idade que tinha olho rosa, aplicou a formulação do peptídeo (SEQ ID NO: 5) que consistiu em solução salina normal e de 1 a 5% do peptídeo, e dois dias mais tarde os sintomas desapareceram.

EXEMPLO 2. Atividade antimicrobiana *in vitro*.

[0050] A atividade antimicrobiana foi testada com a utilização de um peptídeo de exemplo da invenção em um painel de bactérias gram-positivas e gram-negativas e de fungos. A sequência do peptídeo de exemplo foi Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Gly-(Lys)₁₅-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg (SEQ ID NO: 5) e ela foi formulada em 15% de Poloxâmero e 0,9% de solução salina. As concentrações do peptídeo foram de 3,3 µg/mL, 11 µg/mL e 11 ng/mL, respectivamente. As atividades antimicrobianas estão mostradas nas tabelas de 1 a 3. O peptídeo demonstrou uma forte atividade antimicrobiana em uma maneira dependente da dose. De forma notável, a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, que é notável com relação à resistência da mesma aos antibióticos, pode ser inibida com 0,33% de peptídeo da invenção (tabela 1)

Tabela 1. Atividade antimicrobiana a 3,3 mg/mL (peptídeo a 0,33%).

Organismo	Contagem inicial	14 Dias (CFU/mL)	28 Dias (CFU/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$7,4 \times 10^5$	125 3,8 log redução	< 10 nenhum aumento

Organismo	Contagem inicial	14 Dias (CFU/mL)	28 Dias (CFU/mL)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$1,1 \times 10^6$	< 100 > 4,0 log redução	<100 nenhum aumento
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	$5,5 \times 10^5$	<10 >4,7 log redução	<10 nenhum aumento
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	$1,0 \times 10^5$	<10 nenhum aumento	<10 nenhum aumento
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	$3,0 \times 10^5$	$3,1 \times 10^5$ nenhum aumento	$3,0 \times 10^5$ nenhum aumento

Tabela 2. Atividade antimicrobiana a 11 µg/mL (peptídeo a 0,0011%).

Organismo	Contagem inicial	14 Dias (CFU/mL)	28 Dias (CFU/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$7,0 \times 10^5$	< 10 >4,8 log redução	< 10 Nenhum aumento
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$1,2 \times 10^6$	$4,3 \times 10^6$ 0,6 log aumento	$1,7 \times 10^7$ 0,6 log aumento
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	$6,9 \times 10^5$	$1,7 \times 10^3$ 2,6 log redução	<10 Nenhum aumento
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	$1,6 \times 10^5$	$2,1 \times 10^3$ Nenhum aumento	$1,0 \times 10^3$ Nenhum aumento
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	$4,6 \times 10^5$	$2,5 \times 10^5$ Nenhum aumento	$2,2 \times 10^5$ Nenhum aumento

Tabela 3. Atividade antimicrobiana a 11 ng/mL (peptídeo a 0,0000011%).

Organismo	Contagem inicial	14 Dias (CFU/mL)	28 Dias (CFU/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$7,0 \times 10^5$	< 10 >4,8 log redução	< 10 Nenhum aumento
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	$1,2 \times 10^6$	$3,9 \times 10^6$ 0,5 log aumento	$5,6 \times 10^6$ Nenhum aumento
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	$6,9 \times 10^5$	$4,0 \times 10^4$ 1,2 log redução	860 Nenhum aumento
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	$1,6 \times 10^5$	$3,8 \times 10^4$ Nenhum aumento	$3,1 \times 10^4$ Nenhum aumento
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	$4,6 \times 10^5$	$2,9 \times 10^5$ Nenhum aumento	$2,6 \times 10^5$ Nenhum aumento

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica ou cosmética compreendendo um peptídeo catiônico, caracterizada pelo fato de que o peptídeo catiônico compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 em combinação com um veículo e/ou diluente.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é uma composição tópica.
3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que é selecionada a partir do grupo que consiste em composições sólidas, composições líquidas, soluções, emulsões, microemulsões, suspensões, cremes, loções, géis e pós.
4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que é uma solução.
5. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que é um creme.
6. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que é uma loção.
7. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que é um gel.
8. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que é um spray nasal.
9. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que contém de 0,01% (peso/volume) a 20% do peptídeo catiônico.
10. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é formulada para administração subdérmica.
11. Composição de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que é selecionada a partir do grupo que consiste em composições líquidas, soluções, emulsões, microemulsões, suspensões e géis.

12. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que é uma solução.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que contém de 0,01% (peso/volume) a 20% do peptídeo catiônico.

14. Kit para administração de uma composição, caracterizado pelo fato de que compreende a composição como definida na reivindicação 1 e um dispensador.

15. Kit de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a composição é uma composição tópica.

16. Kit de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a composição compreende ainda um componente para facilitar a aplicação da composição.

17. Kit de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o componente para facilitar a aplicação é selecionado a partir do grupo que consiste em um pincel, uma esponja ou uma haste flexível de algodão.

18. Kit de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a composição é formulada para administração subdérmica.

19. Kit de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a composição está na forma de uma solução.

20. Kit de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um componente para facilitar a dita administração subdérmica.

21. Peptídeo catiônico, caracterizado pelo fato de que consiste na sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 5.

22. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a sequência de aminoácidos do peptídeo catiônico é SEQ ID NO: 5.