



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

(11) PI 0411702-6 B1



(22) Data do Depósito: 23/06/2004

(45) Data de Concessão: 13/08/2019

(54) Título: USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE AFTAS DA CAVIDADE ORAL

(51) Int.Cl.: A61K 31/715; A61P 17/02.

(30) Prioridade Unionista: 25/06/2003 IT MI2003A001291.

(73) Titular(es): BIOPLAX LIMITED.

(72) Inventor(es): MACCHI, FRANCO.

(86) Pedido PCT: PCT EP2004051209 de 23/06/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/000321 de 06/01/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/12/2005

(57) Resumo: "USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE AFTAS DA CAVIDADE ORAL". A presente invenção refere-se ao uso de ácido hialurônico como um único ingrediente ativo para a preparação de composições para uso tópico no tratamento de aftas da cavidade oral.

P 041702

USO DE ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES PARA O
TRATAMENTO DE AFTAS DA CAVIDADE ORAL

06

A presente invenção refere-se ao uso de ácido
5 hialurônico para tratar aftas da cavidade oral.

ESTADO DA TÉCNICA

Aftas, mais conhecidas como ulcerações aftosas orais
recorrentes (ROAU - "recurrent oral aphthous ulcerations"),
são patologias ulcerosas da mucosa oral que afetam mais de
10 20% da população. A etiologia desta doença não está ainda
bem definida. Aftas são úlceras protuberantes redondas ou
ovais, circundadas por auréolas vermelho claro, no tecido
liso da mucosa. Quase todos os tipos de aftas, incluindo
as pequenas, são capazes de causar dor.

15 Dos indivíduos suscetíveis, um em dez irá apresentar
episódios mensais, enquanto que a maioria apresenta 3-4
episódios de novas lesões por ano. Lesões não tratadas em
geral duram por 7-10 dias e cicatrizam sem deixar sinais.
Em geral, os tratamentos para afta objetivam a redução dos
20 sintomas, embora muitos tipos de terapia para o tratamento
de aftas tenham sido considerados.

Por exemplo, analgésicos para uso tópico foram
empregados para aliviar os sintomas, e antiinflamatórios
para reduzir alterações patológicas, enquanto que
25 antibacterianos foram escolhidos para controlar
contaminações microbianas e infecções secundárias.

Agentes antibacterianos incluem antibióticos
(tetraciclina) e anti-sépticos (clorexidina).

Colutórios contendo antibióticos de largo espectro
30 foram capazes de reduzir novas úlceras, seguindo um

P 10411702

tratamento de 10 dias. Este efeito é devido a uma redução da microflora, reduzindo, desta forma, os efeitos de uma infecção secundária.

No entanto, antibióticos apresentam um efeito anti-
5 micótico indesejável e podem provocar reações alérgicas.

Colutórios antibacterianos podem prover algum benefício no controle da dor, reduzindo tanto os efeitos causados por uma infecção secundária quanto a duração da úlcera. A clorexidina pode reduzir o número total de dias
10 de ulceração, mas não tem sido, em absoluto, efetiva na incidência ou severidade dessa. Além disto, freqüentemente provoca alterações de cor nos dentes e língua e perturba a sensação de paladar.

O ácido hialurônico é um constituinte natural do
15 tecido conectivo.

O documento EP-A1-0444492 descreve o uso tópico de ácido hialurônico de alto peso molecular para o tratamento de doenças inflamatórias da cavidade oral, tais como gengivite.

20 O documento WO 02/09637 descreve composições farmacêuticas para o tratamento tópico de doenças inflamatórias da mucosa oral tais como estomatite, contendo uma associação de ácido hialurônico, ácido glicirretínico e polivinilpirrolidona.

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A Depositante observou que o ácido hialurônico é capaz de curar efetivamente aftas da cavidade oral.

A este propósito, a Depositante observou surpreendentemente que o ácido hialurônico não é apenas

P 10411702

capaz de aliviar os sintomas e reduzir a duração da
ulceração, mas também sua severidade.

08

Um aspecto da presente invenção é, desta forma, o uso
de ácido hialurônico para preparar composições, em
5 particular para uso tópico, para o tratamento de aftas da
cavidade oral.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As composições contendo ácido hialurônico para uso de
acordo com a invenção são preferivelmente preparações
10 líquidas, sólidas e/ou semi-sólidas na forma de emulsões
O/A (óleo em água) e A/O (água em óleo), ungüentos e
cremes, pastas, géis, soluções, suspensões, dispersões,
pós, tensiolitos, oleolitos ou qualquer outra forma
reológica adequada para uso em separado ou em combinação
15 com as outras formas, também na forma de tabletes, pílulas,
gomas, ou na forma de quaisquer outras soluções aplicáveis
conhecidas na técnica e adequadas para uso tópico na
cavidade oral.

Ainda mais preferivelmente, as composições tópicas
20 para uso de acordo com a presente invenção são na forma de
géis para cavidade oral, colutórios e sprays.

Preferivelmente, o ácido hialurônico está na forma de
um sal de sódio. O ácido hialurônico apresenta
preferivelmente um peso molecular entre 800.000 e
25 4.000.000, ainda mais preferivelmente entre 1.000.000 e
2.000.000.

As composições tópicas da presente invenção
preferivelmente contêm ácido hialurônico na forma de sal
sódico a concentrações entre 0,01 e 10% em peso da

P 1041702

composição total, mais preferivelmente entre 0,01 e 5% em peso.

09

São fornecidos alguns exemplos não limitantes de composições para uso tópico a base de hialuronato de sódio.

5 Composição 1: gel

Hialuronato de sódio com peso molecular médio de 1.500.000	0,240 p/p
Xilitol	7,500 p/p
Carboximetilcelulose sódica	4,500 p/p
Óleo de rícino hidrogenado PEG 40	1,000 p/p
Monolaurato de glicerila	0,700 p/p
Policarbofil	0,800 p/p
Ácido láctico (farm.)	0,060 p/p
Lactato de sódio	0,100 p/p
EDTA	0,050 p/p
Sacarinato de sódio	0,220 p/p
Flavorizante	0,500 p/p
Álcool diclorobenzílico	0,500 p/p
Corante CI 42090 (FD&C BLUE 1)	0,00012 p/p
Corante CI 47005 (D&C YELLOW 10)	0,00028 p/p
Hidróxido de sódio	p/ pH=6,5
Água	p/ completar 100

Composição 2: colutório

Hialuronato de sódio com peso molecular médio de 1.500.000	0,025 p/p
Xilitol	7,500 p/p
Óleo de rícino hidrogenado PEG 40	0,600 p/p
Policarbofil	0,150 p/p
Ácido láctico (farm.)	0,060 p/p

P 10411702

EDTA	0,050 p/p	10
Sacarinato de sódio	0,018 p/p	
Flavorizante	0,100 p/p	
Álcool diclorobenzílico	0,500 p/p	
Polissorbato 20	0,800 p/p	
Corante CI 42090 (FD&C BLUE 1)	0,00012 p/p	
Corante CI 47005 (D&C YELLOW 10)	0,00028 p/p	
Hidróxido de sódio	p/ pH=6,5	
Água desmineralizada	p/ completar	
	100	

Composição 3: spray

Hialuronato de sódio	0,100 p/p
Xilitol	7,500 p/p
Óleo de rícino hidrogenado PEG 40	0,500 p/p
Álcool diclorobenzílico	0,500 p/p
Ácido láctico (farm.)	0,060 p/p
Lactato de sódio	0,100 p/p
EDTA	0,050 p/p
Sacarinato de sódio	0,220 p/p
Flavorizante	0,200 p/p
PVA	0,050 p/p
Propilenoglicol	4,000 p/p
Hidróxido de sódio	p/ pH=6,5
Água desmineralizada	p/ completar
	100

ESTUDO CLÍNICO

A) SISTEMÁTICA DO ESTUDO

Este estudo controlado utilizou um sistema de grupo
 5 de duplo cego, centro único, paralelo para determinar a

eficácia de uma formulação em gel no alívio dos sintomas em indivíduos com ulceração aftosa oral recorrente.

11

B) POPULAÇÃO DO ESTUDO

B1) Número de Indivíduos

- 5 O investigador recrutou um número de indivíduos no estudo de maneira a obter uma população de estudo de 120 indivíduos avaliáveis (60 em cada grupo) com ROAU.

B2) Critérios de Seleção do Indivíduo

- 10 O indivíduo devia atender aos seguintes critérios de inclusão de qualificação para participação no estudo:

- Ter entre 18 e 65 anos de idade.
- Um histórico de ROAU > 2 vezes ao ano.
- Apresentar úlcera/úlceras aftosas no momento por < 3 dias.

15 B3) Critérios de Exclusão

Quaisquer das condições a seguir excluía indivíduos da qualificação para participação no estudo

- Pacientes com distúrbio de célula branca do sangue subjacente.
- 20 • Pacientes submetidos a hemoterapia sistêmica, a imunossuppressores, ou que sofriam de ulceração aftosa recorrente relacionada a drogas.
- Pacientes sofrendo de doenças malignas.
- Pacientes com deficiência dietética não corrigida.
- 25 • Mulheres grávidas ou amamentando.
- Um histórico de sensibilidade a colutórios.

B4) Medicações Proibidas/Permitidas

Medicações Proibidas:

- Qualquer tratamento tópico ou sistêmico para ROAU incluindo esteróides e vitaminas B1 e B6 outros que não os tratamentos em estudo.
- Colutórios anti-sépticos.
- 5 • Quimioterapia sistêmica, imunossupressores.
- Rx ou drogas antiinflamatórias não esteróides OTC incluindo, mas não se limitando a, aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, ibuprofeno, indometacin, cetoprofeno, cetorolaco, nabumetona, 10 naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, ou sulindac.

Medicações Permitidas:

- Qualquer medicação não proibida especificamente.
- Paracetamol.

15 C) METODOLOGIA DE ESTUDO

Foram recrutados indivíduos de um grupo existente de pacientes com ROAU que foram selecionados segundo fatores causativos conhecidos ou quando se apresentavam como novos pacientes à clínica. Aos pacientes existentes ou pacientes 20 que passaram pelo seleção que não apresentavam uma úlcera no momento, solicitou-se que entrassem em contato com a clínica no momento do aparecimento da próxima úlcera aftosa.

C1) Visita Clínica 1 (Dia 1): Aos indivíduos 25 selecionados atendendo aos critérios de seleção para o estudo descritos, explicou-se o estudo e, se concordavam em participar, assinaram um formulário de consentimento informado. Receberam um número sub-sequencial individual. Os históricos demográfico e de ROAU individuais foram 30 registrados juntamente com detalhes sobre seu episódio

P10411702

atual de ulceração aftosa incluindo o tempo e data de início, número, tamanho e posição das úlceras bucais.

13

O encarregado do estudo explicou aos indivíduos como preencher a escala análoga visual (VAS) de 10 cm utilizada para classificar seu nível de desconforto ou dor causada por sua úlcera bucal. Os indivíduos registraram seu desconforto proveniente da úlcera antes da aplicação do gel (linha de base). Aplicaram o gel à área da úlcera sob supervisão, com 1-2 ml do seu gel associado apresentando uma das duas composições a seguir:

Nome do produto	Ingredientes
Gel de ácido hialurônico 0,2%	Água, xilitol, goma de celulose, álcool, PEG-40, óleo de rícino hidrogenado, hialuronato de sódio, álcool polivinílico, policarbofil, álcool diclorobenzílico, flavorizante de aroma CI 40290.
Placebo	Água, xilitol, goma de celulose, álcool, PEG-40, óleo de rícino hidrogenado, álcool polivinílico, policarbofil, álcool diclorobenzílico, flavorizante de aroma CI 40290.

Os indivíduos registraram seu desconforto imediatamente após a aplicação e aos 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos. O tempo de aplicação do gel foi registrado no CRF e no livro de registro diário individual. Foi utilizado um cronômetro para registrar os tempos.

O indivíduo foi suprido com suficientes tubos do gel para levar para casa. O encarregado do estudo instruiu o indivíduo quanto a como preencher o livro de registro diário. O indivíduo continuou a registrar suas classificações VAS em seu livro de registro diário às 2, 3 e 4 horas após a aplicação do gel. Os indivíduos aplicaram o gel novamente após sua refeição da noite e registraram sua classificação VAS 1 hora após a aplicação.

Apêndice A: Horário de Visitas e Procedimentos

15 C2) Dias 2-7

Os indivíduos continuaram a aplicar o gel em casa 2 a 3 vezes ao dia, após o desjejum e após a refeição da noite (e 1 outra vez durante o dia, se desejado) entre os dias 2-7, mesmo se suas úlceras haviam cicatrizado. As classificações VAS foram registradas nos livros de registro diário dos indivíduos 1 hora após a aplicação na parte da manhã e à noite. Os indivíduos registraram a severidade de suas úlceras bucais, quaisquer efeitos desagradáveis do tratamento do estudo e a severidade de suas úlceras bucais. Quaisquer novas úlceras que ocorriam foram registradas em seus livros de registro diário.

C3) Visita Clínica 2 (Dia 8):

Os indivíduos retornaram à clínica para revisão de seus livros de registro diário completados com o encarregado do estudo e retorno do material de estudo

P10411702

15

remanescente. Solicitou-se que classificassem sua avaliação geral do gel em uma escala de 5. Os indivíduos foram questionados a propósito da ocorrência de quaisquer eventos adversos.

5 As informações obtidas a respeito de eventos adversos foram registradas nas páginas relativas do CRF. O tamanho, número e posição das lesões presentes no dia 8 foram registrados no CRF.

Os registros VAS de cada um dos livros de registro diário individuais foram medidos e transcritos para as páginas relativas do CRF.

C4) Avaliações da Eficácia

Seguindo os dados do estudo, o encarregado do estudo registrou os detalhes demográficos do indivíduo e examinou o indivíduo para determinar o tamanho, número e posição das úlceras e registro do tempo de aparecimento da úlcera.

C5) Parâmetro de Eficácia Primário

Os indivíduos registraram suas classificações quanto ao desconforto/dor em uma escala análoga visual (VAS) de 10 cm.

Os limites das escalas foram "o pior possível" e "sem dor".

As classificações foram completadas na linha de base aos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos após a aplicação inicial. A aplicação do gel e fechamento das classificações foram realizados sob condições supervisionadas. Ao final de 60 minutos, os indivíduos continuaram a aplicar o gel em casa 2 a 3 vezes ao dia e solicitou-se que registrassem o desconforto/dor na mesma

P1041702

VAS duas vezes ao dia uma hora após as aplicações da manhã e da noite.

16

Dois parâmetros foram extrapolados a partir da VAS serial completada na primeira hora:

5 a) Tempo em minutos para a redução máxima do desconforto/dor seguindo à dosagem com o gel.

b) A VAS serial registrada na primeira hora foi compilada em um gráfico de desconforto/dor (mm) versus tempo (minutos). A área sob o gráfico foi medida
10 utilizando-se o método trapezoidal e registrada como AUC (0-60 minutos). Isto produziu uma avaliação geral da experiência quanto ao desconforto/dor de cada um dos indivíduos durante o período de observação inicial.

C6) Parâmetro de Eficácia Secundário

15 Ao final do dia 7 do período de investigação, perguntou-se aos indivíduos se apresentavam alguns dias livres de úlceras e suas avaliações gerais do gel com base na seguinte escala:

Muito Bom Bom Moderado Fraco Muito Fraco

20 D) RESULTADOS

Neste estudo clínico cego randomizado foi evidenciado que, se comparado com a composição placebo, a composição em gel contendo ácido hialurônico provou ser capaz de reduzir significativamente o número de úlceras já no quinto dia, e
25 também evidenciou um efeito benéfico geral em todas as sintomatologias ROAU investigadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de ácido hialurônico **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de composições para o tratamento de
5 ulcerações aftosas orais recorrentes (ROAU), em que o ácido hialurônico é o único ingrediente ativo e o peso molecular médio do ácido hialurônico está compreendido entre 800.000 e 4.000.000.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado**
10 pelo fato do ácido hialurônico estar na forma de sal de sódio.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato das ditas composições serem adequadas para aplicação tópica.

15 4. Uso, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato das ditas composições para uso tópico conterem hialuronato de sódio em concentrações entre 0,01 e 10% em peso do peso total da composição.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado**
20 pelo fato da dita concentração estar entre 0,01 e 5% em peso do peso total da composição.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato do dito peso molecular médio do ácido hialurônico estar entre 1.000.000 e 2.000.000.