



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0514037-4 B1

(22) Data do Depósito: 29/07/2005

(45) Data de Concessão: 22/05/2018



(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA O CUIDADO ORAL

(51) Int.Cl.: A61K 8/73; A61K 8/81; A61Q 11/00

(30) Prioridade Unionista: 01/02/2005 GB 0502077.1, 02/08/2004 GB 0417193.0

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED. GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE GMBH & CO. KG.

(72) Inventor(es): GERTRUD KAWA; SHIREEN UPPAL; DAVID URQUHART

“COMPOSIÇÃO PARA O CUIDADO ORAL”

A presente invenção refere-se às composições contendo agente mucoadesivo para uso oral, tais como pastas de dente, borrifos, soluções para lavagem bucal, geles, losangos, gomas de mascar, tabletes, pastilhas, pós instantâneos, tiras orais e emplastros bucais etc., e ao uso de tais composições como um lubrificante oral e para aliviar o desconforto associado com xerostomia.

Xerostomia, ou boca seca, é uma condição na qual ocorre uma secreção excessiva dentro da cavidade oral. Xerostomia em si mesma não é uma doença, mas um sintoma de várias condições médicas, um efeito colateral de radiação na cabeça ou no pescoço, ou um efeito colateral de uma variedade de medicações. Xerostomia é uma queixa comum encontrada muitas vezes entre adultos idosos; contudo, ela mesma não parece estar relacionada com a idade.

Xerostomia é muitas vezes um fator que contribui para problemas de saúde tanto menores quanto sérios; pode afetar a nutrição e a saúde dental, bem como psicológica. Alguns problemas comuns associados com xerostomia incluem uma dor de garganta constante, sensações de queimadura, dificuldade para falar e engolir, rouquidão e/ou passagens nasais secas. Se deixada não tratada, a xerostomia diminui o pH oral e significativamente aumenta o desenvolvimento de placa e de cáries dentárias. Candidose oral é uma das infecções orais mais comuns vistas em associação com xerostomia.

Em vista do exposto acima, seria vantajosa a provisão de composições para uso oral como um lubrificante para aliviar o desconforto associado com xerostomia.

US 5.496.558, almeja solucionar estes problemas com a provisão de produtos na forma sólida para xerostomia na forma de um losango, um tablete, uma goma de mascar e uma pastilha, compreendendo um

polímero lubrificante, poli(etileno-glicol), um ácido orgânico e sorbitol. US 5.612.207 almeja solucionar estes problemas com a provisão de um losango compreendendo uma base doce dura, um demulcente, um umectante e um acidulante orgânico.

5 Contudo, ainda permanece uma necessidade de formulações alternativas com boa sensação bucal; que sejam capazes de lubrificar e hidratar a boca.

10 Tem sido verificado que os sintomas de boca seca podem ser reduzidos pelo uso de uma composição para o cuidado oral compreendendo uma combinação de poli(vinil-pirrolidona) (PVP) ou um seu derivado com um polímero aniônico mucoadesivo.

15 Um polímero mucoadesivo da invenção possui uma afinidade por superfícies biológicas especialmente membranas mucosas da cavidade oral. Agentes mucoadesivos como usados na invenção podem ser naturais ou sintéticos.

 Conseqüentemente, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo PVP ou um seu derivado, um polímero aniônico mucoadesivo e um excipiente ou veículo oralmente aceitável.

20 As composições da presente invenção possuem propriedades de bom revestimento da boca, de boa lubrificação e de boa sensação da boca. Embora as composições compreendendo um polímero aniônico mucoadesivo sejam capazes de proporcionarem um revestimento bom, elas podem sofrer de propriedades sensoriais negativas pelo fato de serem muito pegajosas em uso. Esta propriedade sensorial negativa tem sido surpreendentemente suplantada
25 pela adição de PVP ou de um seu derivado em um polímero aniônico mucoadesivo.

 Derivados adequados de PVP incluem copolímero de vinil-pirrolidona / acetato de vinila (VP/VA) ou um copolímero de vinil-pirrolidona / vinil-álcool (VP/VOH); Preferivelmente, composições da presente invenção

compreendem copolímero de PVP ou de VP/VA.

Composições da presente invenção podem compreender adequadamente de 0,1 a 20% p/p de PVP, ou de um seu derivado, preferivelmente de, 0,5 a 10% p/p e mais preferivelmente 0,6 a 8% p/p;

Os polímeros aniônicos mucoadesivos úteis na presente invenção podem ser uma goma de celulose, uma goma de sacarídeo ou um polímero de poli(ácido acrílico), ou uma mistura dos mesmos.

Gomas de celulose adequadas incluem uma goma de carbóxi-metil-celulose (CMC), por exemplo sódio-carbóxi-metil-celulose).

Gomas de sacarídeo adequadas para uso na presente invenção incluem goma xantana, goma guar, goma arábica, tragacanto, goma caraia, goma de alfarroba e pectina ou uma mistura das mesmas. Goma xantana é preferida.

Polímeros de poli(ácido acrílico) adequados incluem carbômeros, polímeros reticulados de acrilato / acrilato de C₁₀₋₃₀-alquila ou policarbofilas disponíveis na Noveon Inc., 9911 Brecksville Road, Cleveland, Ohio 44141-3247. Poli(ácidos acrílicos) preferidos são carbômeros ou polímeros reticulados de acrilato / acrilato de C₁₀₋₃₀-alquila.

Adequadamente as composições da presente invenção podem compreender uma combinação de sódio-carbóxi-metil-celulose e goma xantana.

Adequadamente as composições da presente invenção podem compreender de 0,02 a 20% p/p de polímero aniônico mucoadesivo, preferivelmente de 0,1 a 10% p/p, com maior preferência de 0,15 a 4% p/p, e mais preferivelmente de 0,2 a 2% p/p;

Adequadamente as composições da presente invenção podem compreender PVP ou um seu derivado e um polímero aniônico mucoadesivo em uma razão em peso de 5:1 a 1:1, preferivelmente de 4:1 a 2:1.

Composições da presente invenção podem compreender

adicionalmente um óleo baseado em silício, tal como dimeticona ou simeticona em uma quantidade de até 8% p/p, por exemplo de 1 a 5% p/p. A natureza hidrofóbica do óleo baseado em silício intensifica a lubricidade das composições dentro da cavidade oral.

5 As composições orais da presente invenção são tipicamente formuladas na forma de pastas de dente, borrifos, soluções para a lavagem bucal, geles, losangos (incluindo losangos cheios no centro), gomas de mascar, tabletes, pastilhas, pós instantâneos, tiras orais e emplastos bucais etc. Composições preferidas da presente invenção são borrifos bucais,
10 soluções para a lavagem bucal e geles orais.

Emplastos bucais ou tiras orais conhecidos podem ser adaptados para a liberação da composição de polímeros da presente invenção para dentro da cavidade oral. Por exemplo um filme em multicamadas erodível como descrito em WO 03/015748 e US 04/0062724 pode incorporar
15 PVP ou um seu derivado e um polímero aniônico mucoadesivo da presente invenção na primeira camada de filme adesivo e/ou na segunda camada erodível como aqui descrito. Se desejado um óleo baseado em silício pode ser usado sozinho ou com outros polímeros hidrofóbicos a serem incorporados ou para revestir a camada erodível como aqui descrito.

20 Excipientes ou veículos oralmente aceitáveis adequados incluem materiais abrasivos polidores (especialmente para um dentífrico), agentes aromatizantes, umectantes, aglutinantes, agentes edulcorantes, tensoativos, conservantes, agentes tamponantes, agentes colorantes e água.

Umectantes adequados para uso em composições da invenção
25 incluem glicerina, sorbitol, xilitol, propileno-glicol ou poli(etileno-glicol), ou suas misturas, cujo umectante pode estar presente dentro da faixa de 5 a 70%.

Agentes aromatizantes adequados para uso na presente invenção incluem hortelã-pimenta, hortelã, e aromatizantes de fruta. Agentes aromatizantes proporcionam um benefício adicional na estimulação do fluxo

salivar, o que ajuda a aliviar os sintomas de boca seca. Se desejados, estimulantes salivares adicionais podem ser incluídos tais como ácidos orgânicos edíveis, por exemplo ácido cítrico.

5 Conservantes adequados para uso na invenção incluem parabenos (metil- e propil-parabenos), benzoato de sódio, e sorbato de potássio.

Agentes tamponantes adequados para uso na invenção incluem tampões fosfato tais como fosfato de dissódio, fosfato de sódio ou tampões citrato.

10 Tensoativos adequados para uso na invenção incluem poli(etileno-glicóis) (PEG), óleos de rícino hidrogenados, ésteres de sorbitano, copolímeros em tribloco de polietileno-polipropileno (tais como PoloxamersTM). Tensoativos preferidos incluem PEG-40 ou PEG-60 óleo de rícino hidrogenado e ésteres de sorbitano.

15 Ingredientes adicionais adequados para uso na invenção incluem agentes remineralizantes, agentes antimicrobianos, agentes anti-cárie, agentes anti-cálculo, agentes umidificadores, agentes refrescantes da respiração e agentes dessensibilizantes.

20 Agentes antimicrobianos adequados para uso na invenção incluem clorexidina, cloreto de cetil-piridínio, sais de zinco ou triclosan. Agentes antimicrobianos preferidos são cloreto de cetil-piridínio, clorexidina e sais de zinco.

25 Agentes anti-cárie adequados para uso na invenção incluem uma fonte de íons fluoreto tal como um sal de metal alcalino, por exemplo fluoreto de sódio, ou monofluoro-fosfato de sódio, fluoreto de estanho (II) ou um sal de fluoreto de amina tal como Olaflur ou Decaflur. Adequadamente a composição compreenderá entre 1 ppm e 2.500 ppm de íons fluoreto.

As composições de acordo com a presente invenção podem ser preparadas por misturação dos ingredientes nas quantidades relativas

apropriadas em qualquer ordem que seja conveniente e depois e se necessário incluindo um agente tamponante para ajustar o pH para dar o valor desejado final.

5 As composições de acordo com a presente invenção possuirão um pH que é oralmente aceitável, tipicamente variando de cerca de pH 5 a 10 e com maior preferência de pH 5,5 a 8.

10 Composições de solução para a lavagem bucal e de borrifo bucal podem ser proporcionadas em uma forma "pronta-para-uso"; como uma solução concentrada, para diluição pelo usuário imediatamente antes do uso; ou na forma sólida, tal como um tablete ou como pó instantâneo em um sachê, para dissolução pelo usuário imediatamente antes do uso. Tabletes podem adequadamente ser preparados usando xilitol e/ou sorbitol como o ingrediente maior. Os sachês e tabletes podem ser formulados para proporcionarem, sob dissolução, uma solução para a lavagem bucal não-efervescente, ou, pela
15 incorporação de um par efervescente adequado, por exemplo carbonato de sódio / bicarbonato de sódio e ácido cítrico, uma solução efervescente para a lavagem bucal.

20 As composições da presente invenção são de uso no alívio dos sintomas de xerostomia. Em particular são de uso em lubrificação e hidratação da cavidade oral.

A presente invenção também proporciona um método de tratamento de xerostomia em um humano ou animal, no qual o citado método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição como descrita aqui acima.

25 A presente invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos mas não é limitada pelos mesmos.

Exemplo 1 - Borrifo bucal 1

Ingrediente	Quantidade % p/p
Água	52,940
Glicerina	35,000
Xilitol	7,500
Copolímero de VP/VA	1,000
PEG 60 óleo de rícino hidrogenado	1,600
Ingredientes aromatizantes	0,810
Benzoato de sódio	0,500
Goma xantana	0,400
Metil-parabeno	0,100
Propil-parabeno	0,100
Cloreto de cetil-piridínio	0,050

Exemplo 2 - Borrifo bucal 2

Ingrediente	Quantidade % p/p
Água	51,750
Glicerina	35,000
Xilitol	7,500
PVP	2,640
PEG 60 óleo de rícino hidrogenado	0,850
Ingredientes aromatizantes	0,810
Benzoato de sódio	0,500
Goma xantana	0,400
Goma de celulose	0,400
Aloe Barbadensis	0,100
Cloreto de cetil-piridínio	0,050

Exemplo 3 - Solução para lavagem bucal

Ingrediente	Quantidade % p/p
Água	84,214
Glicerina	7,000
Sorbitol	5,000
Poloxâmero 338	1,000
PEG 60 óleo de rícino hidrogenado	1,000
Copolímero de VP/VA	0,750
Benzoato de sódio	0,500
Goma de celulose	0,200
Ingredientes aromatizantes	0,120
Cloreto de cetil-piridínio	0,050
Metil-parabeno	0,050
Propil-parabeno	0,050
Sacarina sódica	0,050
Goma xantana	0,010
Fosfato de dissódio	0,003
Fosfato de sódio	0,002
PD&C Blue No. 1	0,001



Exemplo 4 - Gel oral

Ingrediente	Quantidade % p/p
PVP	8,000
Celulose	1,000
Carbômero	1,000
Sorbitol	25,000
Xilitol	10,000
Glicerina	19,000
Ingredientes aromatizantes	0,100
FD&C Blue No. 1 (solução a 1%)	0,400
Água	35,500

Exemplo 5 - Avaliação sensorial

Avaliação sensorial para a otimização de polímeros para uso em aplicações de xerostomia foi realizada usando um teste de painel de escala pequena. Descobertas sensoriais incluem:

O uso de CMC sozinha em um nível que proporciona bom revestimento de boca, produziu negativos sensoriais de ‘pegajoso’ e ‘viscoso’.

Teste sensorial de goma xantana sozinha, em níveis que proporcionaram bom revestimento de boca, produziu resposta sensorial negativa de ‘viscosa’ e comentários de pegajosidade.

Foi verificado que uma mistura de CMC, goma xantana e PVP libera revestimento bom com uma sensação bucal boa, lisa e a capacidade de lubrificar e hidratar a boca. Esta combinação de polímeros foi testada juntamente com uma combinação de CMC, goma xantana, dimeticona. Substituição da dimeticona por PVP reduziu o benefício de revestimento e lisura da mescla polimérica.

Os negativos sensoriais associados com o uso de CMC ou goma xantana sozinha, que liberam benefícios de revestimento e de mucoadesão, têm sido suplantados pela incorporação de PVP em uma combinação de CMC e goma xantana, este efeito é adicionalmente sugerido pela perda de lisura quando um polímero alternativo foi substituído na mistura por PVP resultando na perda de todos os comentários do tipo lisura.

Exemplo 6 - Avaliação sensorial

Outra avaliação sensorial para a otimização de polímeros para uso em aplicações de xerostomia foi realizada usando teste de painel de escala pequena de seis panelistas.

Os panelistas testaram 10 mL de soluções de polímero como mostrado na tabela abaixo.

Solução de polímero	CMC % p/p	Xantana % p/p	PVP % p/p
Xantana		1,0	
Xantana + PVP	1,0		2,5
CMC	1,0		
CMC+PVP	1,0		2,5
Xantana+CMC	0,75	0,25	
Xantana+CMC+PVP	0,75	0,25	2,5

Descobertas sensoriais incluem:

Soluções de CMC/CMC+PVP

Adição de PVP em uma solução de CMC melhorou as características organolépticas das soluções de polímero. PVP reduziu significativamente ($p=0,001$) a pegajosidade da solução de CMC e proporcionou uma textura oral mais lisa. A sensação bucal e o gosto restante da solução de CMC + PVP foi mais prazerosa. A boca foi mais umidificada. Ambas as soluções de polímero foram percebidas como moderadamente viscosas. Houve uma tendência para a solução de CMC + PVP ser percebida como sendo mais viscosa e semelhante a gel (mais viscosa) do que a solução de CMC. Isto é explicado pelo fato de que há mais polímero no total aumentando a viscosidade da solução.

Xantana / Xantana + PVP

Neste teste de painel de escala pequena não foi observada diferença significativa entre as características organolépticas de uma solução de xantana e uma mistura de xantana e PVP. Houve uma tendência de que a adição de PVP em solução de xantana reduziu ligeiramente o prazer da sensação bucal e a lisura da textura oral da solução devido a uma sensação viscosa aumentada, que pode ser explicada pelo aumento em polímero total



no sistema. Contudo, adição de PVP aumentou a capacidade de revestimento da boca. Ambas as soluções de polímero foram percebidas deixando a boca moderadamente umedecida e lubrificada. O importante é que a adição de PVP reduziu a pegajosidade da solução de xantana.

5 Xantana + CMC / Xantana + CMC + PVP

Adição de PVP em uma solução de xantana + CMC melhorou significativamente ($p = 0,03$) a lisura da textura oral da solução. Houve uma tendência para PVP reduzir a pegajosidade da solução de xantana + CMC e de promover uma sensação bucal mais prazerosa e de deixar a boca umedecida e lubrificada. Solução de xantana + CMC + PVP foi percebida sendo mais viscosa em vista do fato de que houve mais polímero no total aumentando a viscosidade da solução.

10

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para o cuidado oral, caracterizada pelo fato de compreender poli(vinil-pirrolidona) (PVP) ou um seu derivado, e um polímero aniônico mucoadesivo, e um excipiente ou veículo oralmente aceitável.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o derivado de poli(vinil-pirrolidona) é um copolímero de vinil-pirrolidona / acetato de vinila (VP/VA) ou um copolímero de vinil-pirrolidona / vinil-álcool (VP/VOH).

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de compreender PVP ou copolímero de VP/VA.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a PVP ou seu derivado está presente na quantidade de 0,1 a 20% p/p.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o polímero aniônico mucoadesivo é selecionado de uma goma de celulose, uma goma de sacarídeo ou de um polímero de poli(ácido acrílico) ou de uma mistura dos mesmos.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o polímero de celulose é uma goma de carbóxi-metil-celulose.

7. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a goma de sacarídeo é selecionada de goma xantana, goma guar, goma arábica, tragacanto, goma caraia, goma de alfarroba e pectina ou uma mistura das mesmas.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o sacarídeo é goma xantana.

9. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o polímero de poli(ácido acrílico) é um carbômero, um

polímero reticulado de acrilato / acrilato de C₁₀₋₃₀-alquila ou uma policarbofila.

10. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o polímero mucoadesivo é uma combinação de sódio-carbóxi-metil-celulose e goma xantana.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizada pelo fato de que o polímero aniônico mucoadesivo está presente dentro da faixa de 0,02 a 20% p/p.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizada pelo fato de que a razão de PVP ou de um seu derivado para o polímero aniônico mucoadesivo é de 5:1 a 1:1.

13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de ser usada como um lubrificante na cavidade oral.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de ser usada em hidratação da cavidade oral.

15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de ser para tratar os sintomas de xerostomia.