

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

(51) Classificação Internacional:

**A61P 11/02** (2013.01) **A61K 31/00** (2013.01)  
**A61K 31/47** (2013.01) **A61K 31/19** (2013.01)  
**A61K 31/70** (2013.01) **A61K 31/715** (2013.01)  
**A61K 38/38** (2013.01) **A61K 47/26** (2013.01)  
**A61K 47/48** (2013.01)

(22) Data de pedido: **2010.04.19**

(30) Prioridade(s): **2009.04.20 IT RM20090180**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.02.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.01.16**  
**072/2013**

(73) Titular(es):

**D.M.G. ITALIA SRL**  
**VIA LAURENTINA KM 26,700 00040 POMEZIA**  
**(RM)** IT

(72) Inventor(es):

**LUIGI MERCURI** IT

(74) Mandatário:

**JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES**  
**RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: **ALBUMINA E/OU MANITOL PARA O TRATAMENTO DE POLIPOSE NASAL**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A AGENTES OSMÓTICOS PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASAL E A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM.

**RESUMO**

**ALBUMINA E/OU MANITOL PARA O TRATAMENTO DE POLIPOSE NASAL**

A presente invenção refere-se a agentes osmóticos para utilização no tratamento da polipose nasal e a composições farmacêuticas que os contêm.

## DESCRIÇÃO

### **ALBUMINA E/OU MANITOL PARA O TRATAMENTO DE POLIPOSE NASAL**

A presente invenção refere-se a agentes osmóticos para utilização no tratamento de polipose nasal e a composições farmacêuticas para a mesma utilização.

#### ESTADO DA TÉCNICA

A polipose nasal é uma doença crónica da mucosa nasal que é visível numa percentagem compreendida entre 1 e 4% da população e cerca de dois terços destes indivíduos são homens. Essa incidência aumenta consideravelmente após ter tomado em consideração alguns grupos de pessoas com diferentes patologias nasais. A polipose nasal pode surgir em qualquer idade e pode estar ligada a patologias tais como alergias, sinusite crónica, a intolerância a analgésicos ou as mucoviscidose e surge com a formação de extroflexões ao nível da mucosa nasal.

Os pólipos nasais, extroflexões ao nível da mucosa nasal, normalmente com uma forma arredondada ou tipo pera, formando-se inicialmente num dos seios paranasais de modo a depois se desenvolverem mesmo na cavidade nasal. São bolsas constituídas por tecido com um conteúdo líquido elevado e que se infiltra nas células (isto é, células do sistema imunitário), entre elas mastócitos, granulócitos eosinofílicos, linfócitos e células plasmáticas, que surgem revestidas por epitélio ciliado das vias aéreas nas quais surge. O local mais frequente em que os pólipos nasais surgem é a mucosa situada ao longo da parede lateral do

nariz. Outro lugar, menos comum, é a parte posterior do nariz, em que os pólipos se ligam à epifaringe.

A mucosa inflamada transforma-se num excesso de tecido pálido, com um aspecto gelatinoso e translúcido.

No passado, os pólipos nasais eram removidos cirurgicamente sem recorrer a qualquer tratamento médico. O tratamento cirúrgico tem as desvantagens de ser uma técnica invasiva e de nem sempre resolver a situação. De facto, mesmo após a remoção cirúrgica, são frequentemente administradas terapias farmacológicas, destinadas a evitar um novo surgimento da doença. Actualmente, a tendência é para preparar estratégias terapêuticas conservadoras de modo a melhorar tanto quanto possível a qualidade de vida do doente. Seguindo esse conjunto metodológico, a terapia da polipose nasal proporciona, em primeiro lugar, um tratamento farmacológico, enquanto a intervenção cirúrgica é realizada apenas quando os doentes não reagem aos fármacos.

As terapias farmacológicas mais disseminadas são baseadas em corticosteróides, tais como dipropionato de beclometasona ou flunisolida, geralmente administrada por aerossol. As desvantagens das terapias baseadas nestes compostos são o surgimento de reações de hipersensibilidade local e a impossibilidade de serem utilizadas de um modo prolongado. Recentemente também foram propostos tratamentos baseados em fármacos anti-inflamatórios não esteróides (patente WO 9703659- A). Os tratamentos contra a polipose nasal baseados neste tipo de compostos estão ainda numa fase experimental e a sua eficiência real em doentes que sofrem da referida patologia ainda não foi demonstrada.

À luz das desvantagens acima mencionadas, foi muito sentida a necessidade de propor novos tratamentos para esta doença, sem possuir as desvantagens dos fármacos corticosteróides.

O objecto da presente invenção é baseado na descoberta surpreendente que a utilização de pelo menos um agente osmótico no local em que a polipose nasal aparece determina uma grande redução ou eliminação dos sintomas e problemas associados à referida patologia.

A presente invenção refere-se então a um ou mais agentes osmóticos para utilização no tratamento da polipose nasal e para as composições farmacêuticas que os contêm. A título de exemplo, mas não como um exemplo limitante, a quantidade de agente osmótico compreendida nas referidas composições farmacêuticas situa-se entre 30 e 50% em peso. As composições farmacêuticas que compreendem um ou mais agentes osmóticos para utilização no tratamento da polipose nasal e substâncias com actividade anti-inflamatória são o objecto adicional da invenção. As composições contêm aditivos normais e/ou excipientes e podem ser implementadas sob a forma de uma pomada, pulverizador, pó, solução, gel, emulsão, creme.

A presente invenção no tratamento da polipose nasal possui as seguintes vantagens em relação à técnica conhecida:

limita ou elimina a utilização de substâncias farmacológicas com efeitos secundários indesejáveis tais como, por exemplo, fármacos anti-inflamatórios corticosteróides;

proporciona uma alternativa ou retarda o recurso à operação cirúrgica que é um tratamento invasivo;

proporciona um tratamento sem efeitos colaterais.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um ou mais agentes osmóticos de acordo com as reivindicações para utilização no tratamento de polipose nasal.

Dentro do âmbito da presente invenção, sob o termo de agente osmótico, um ou mais compostos são definidos de acordo com as reivindicações. A sua utilização no tratamento de doentes afectados por polipose nasal provoca a formação de um gradiente osmótico suficiente para reduzir a pressão interna dos próprios pólipos.

Além disso, os agentes oncóticos são equivalentes aos agentes osmóticos definidos anteriormente.

A invenção pode ser utilizada no tratamento de polipose nasal como substituição ou em associação com outros tratamentos farmacológicos e/ou cirúrgicos. Como já foi descrito anteriormente, um tratamento muito disseminado contra a polipose nasal é a remoção cirúrgica dos próprios pólipos. A invenção pode ser utilizada como tratamento alternativo a um tratamento cirúrgico e como tratamento precedendo um possível tratamento cirúrgico e após o próprio tratamento cirúrgico.

Alguns agentes osmóticos para tratar a polipose nasal de acordo com a invenção são aqui designados a seguir: manitol, e/ou albumina, opcionalmente em combinação com glicerol, malto-dextrina e sorbitol. Os especialistas na técnica com base nos exemplos e na definição dada neste caso é capaz de designar agentes osmóticos adicionais. De acordo com a presente invenção o agente osmótico preferido utilizado para tratar a polipose nasal é a albumina, uma proteína do plasma do sangue produzida pelo fígado com peso molecular de cerca de 69 000 Dalton. A albumina é essencial para regular e manter a pressão oncótica, isto é, a pressão osmótica necessária para a distribuição correcta dos líquidos corporais nos compartimentos intravasculares e nos tecidos. No caso de uma pressão oncótica baixa existe a formação de um edema, um excesso de líquido nos tecidos.

A utilização de uma macromolécula, tal como a albumina está dirigida à criação de uma força de drenagem para atrair o líquido a partir do tecido do pólipo e assim, no final, para reduzir a sua massa. O mecanismo é então o oposto àquele que ocorre ao nível fisiológico.

O manitol, frequentemente denominado manite, é um poliálcool aquiral, com sete grupos hidroxílico ao nível da cadeia alifática constituída por sete átomos de carbono saturados. O manitol é amplamente utilizado no campo farmacêutico uma vez que possui propriedades diuréticas. Em particular pertence à classe dos diuréticos osmóticos.

Por isso, os objetivos da presente invenção são composições que compreendem albumina como agente osmótico e composições que compreendem manitol como agente osmótico para utilização. Numa forma de realização particularmente

vantajosa da invenção é utilizado um agente osmótico para utilização no tratamento da polipose nasal constituído por manitol e albumina.

Numa forma de realização preferida das composições de acordo com a presente invenção, o agente osmótico constituído por manitol e albumina está presente numa percentagem em peso compreendida entre 30 e 50%. Objectos adicionais da invenção são composições farmacêuticas que compreendem agentes osmóticos para utilização como descrito anteriormente e um ou mais compostos com atividade anti-inflamatória. Vantajosamente, as composições da presente descrição podem compreender um ou mais fármacos anti-inflamatórios, tais como, por exemplo, o ácido glicirrízico ou o ácido glicirretínico. O ácido glicirrízico é um ácido triterpénico natural e representa o princípio ativo do extrato de alcaçuz, para além das propriedades anti-inflamatórias possui propriedades emolientes, descongestionantes e bacteriostáticas. O ácido glicirretínico é obtido por hidrólise do ácido glicirrízico e como este, além das propriedades anti-inflamatórias, possui propriedades emolientes, descongestionantes e bacteriostáticas. Quantidades típicas de ácido glicirrízico ou ácido glicirretínico, expressas como percentagem em peso, que podem ser utilizadas na composição da invenção são 1-5%. Nas composições da invenção podem ser utilizados ambos os isómeros do ácido glicirrízico e do ácido glicirretínico, isto é o ácido 18-beta-glicirrízico, o ácido 18-alfa-glicirrizínico, o ácido 18-beta-ácido glicirretínico, o ácido 18-alfa-glicirretínico e seus sais.

Os excipientes farmacologicamente aceitáveis para serem utilizados na composição da invenção podem ser determinados

facilmente pelos especialistas na técnica seguindo os padrões conhecidos no campo da arte farmacêutica anterior. Exemplos de excipientes farmacêuticamente aceitáveis são o caulino, maltodextrose, estearato de magnésio, ácido ascórbico, óleo de vaselina. As composições podem ainda incluir um ou mais agentes aromatizantes, agentes emulsificantes, agentes de dispersão, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes ou conservantes que o especialista na técnica, seguindo protocolos convencionais conhecidos no campo da técnica farmacêutica anterior, pode ser capaz de escolher de um modo adequado.

As composições da invenção podem ser implementadas numa das seguintes formas: cremes, soluções líquidas, géis, pomadas, pulverizadores, suspensões, emulsões, pós, granulados. A escolha da forma e da implementação das referidas composições pode ser facilmente determinada pelo especialista na técnica seguindo protocolos convencionais conhecidos no campo da arte farmacêutica anterior.

As composições podem ser produzidas seguindo protocolos convencionais conhecidos no campo da arte farmacêutica.

A título de exemplo, os processos para implementar a invenção na forma de pomada, gel, pulverizador e pó são aqui apresentados a seguir.

Para implementar a invenção na formulação de pomada, foi utilizado o processo aqui apresentado a seguir. Aquecer vaselina branca até uma temperatura de cerca de 45°-50°C, adicionar o óleo de vaselina, BHT, o clorobutanol (previamente micronizado para facilitar a sua solubilização) e desligar o aquecimento. Neste ponto são adicionados um ou

mais agentes osmóticos em pó, tais como, por exemplo, albumina e/ou manitol, mantendo o produto sob agitação constante. Quando a temperatura do produto foi diminuída até cerca de 30-35°C são adicionados vitamina E, na forma de sal de acetato, e óleo de hortelã-pimenta. O resultado desta preparação é uma pomada consistente com uma cor branco marfim com tendência para amarelo. Numa forma de realização adicional da invenção, na formulação de pomada é utilizado o mesmo processo descrito anteriormente, mas após adicionar um ou mais agentes osmóticos é adicionado mesmo um ou mais agentes anti-inflamatórios, tais como, por exemplo, o ácido glicirretínico ou um dos seus sais.

Para implementar a invenção na formulação de pulverizador é utilizado o processo aqui apresentado a seguir. São pesados polisorbato-20 e o agente aromatizante, depois são misturados em conjunto e a água purificada e depois são adicionados um ou mais agentes osmóticos, tais como por exemplo albumina e/ou manitol. Depois é adicionada glicerina e espera-se até completar a solubilização. Neste ponto, são adicionados um ou mais agentes anti-inflamatórios, tais como potássio glicirrizinado, e espera-se pela sua solubilização ficar completa. A solução é neutralizada através da adição de hidróxido de sódio, os conservantes (EDTA e N-hidroximetilglicinato) são adicionados e pelo menos os sais de tampão são adicionados. Deste modo é obtida uma solução límpida, com uma cor tendente para o amarelo com pH 7,0 e com uma valor de osmolaridade superior a, ou igual a 1000 mOsm/L.

Para implementar a invenção na formulação em gel é utilizado o processo apresentado a seguir. São pesados polisorbato-20 e o agente aromatizante e depois são

misturados em conjunto e a água purificada é adicionada e depois são adicionados um ou mais agentes osmóticos, tais como, por exemplo albumina e/ou manitol. Depois, é adicionada glicerina (de modo a aumentar a capacidade de humedecimento dos dois pós) e espera-se até a solubilização estar completa. Neste ponto, são adicionados um ou mais agentes anti-inflamatórios, tais como potássio glicirrizinado, e espera-se até que a sua solubilização esteja completa. Depois é adicionado carbopol, após este último estar disperso são adicionados os conservantes, por exemplo EDTA e N-hidroximetilglicinato, e, por último, ajusta-se para pH 7 com hidróxido de sódio gota a gota. Deste modo é obtido um gel viscoso com uma cor que tende para o amarelo com pH 7,0 e com um valor de osmolaridade superior ou igual a 1000 mOsm/L.

Para implementar a invenção na formulação em pó é utilizado o processo aqui apresentado a seguir. Os vários componentes da formulação que são apresentados nos exemplos 19-26, são misturados apropriadamente com um misturador do tipo Liquidificador. Os cristais de manitol, lactose, potássio glicirrizado e malto-dextrinas são micronizados apropriadamente de modo a obter um tamanho compreendido entre 10-100 microns. As malto-dextrinas são utilizadas como agentes osmóticos e para melhorar o deslizamento dos pós. Subsequentemente, os quatro componentes micronizados são misturados com a quantidade apropriada de albumina, as quantidades diferentes de albumina que podem ser utilizadas são apresentadas nos exemplos 19-26. De modo a melhorar ainda mais a capacidade de dispersão da composição, todos os componentes da formulação são solubilizados e/ou dispersos em água e subsequentemente liofilizados. Obtém-se então uma

mistura perfeita. O pó liofilizado obtido pode ser também utilizado para um dispensador de pulverização.

Cada elemento designado especificamente no presente pedido pretende representar um elemento exemplificativo e não limitante, por isso não pode ser excluído do âmbito de proteção conferido sem alterar a essência da invenção.

A invenção será ilustrada a seguir através de exemplos.

#### EXEMPLOS

Os exemplos seguintes são apenas ilustrativos. As composições apresentadas a seguir são produzidas através dos processos descritos anteriormente. As quantidades dos compostos simples são expressas como percentagens em peso.

##### Exemplo 1

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pomada:

| Ingredientes            | % p/p |
|-------------------------|-------|
| Óleo de vaselina        | 28,5  |
| Vaselina branca         | 25,94 |
| Albumina                | 40    |
| Clorobutanol            | 0,5   |
| Acetato de Vit E        | 0,5   |
| BHT                     | 0,05  |
| Óleo de hortelã-pimenta | 0,01  |

Exemplo 2

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pomada:

| Ingredientes            | % p/p |
|-------------------------|-------|
| Óleo de vaselina        | 28,5  |
| Vaselina branca         | 25,94 |
| Manitol                 | 40    |
| Clorobutanol            | 0,5   |
| Acetato de Vit E        | 0,5   |
| BHT                     | 0,05  |
| Óleo de hortelã-pimenta | 0,01  |

Exemplo 3

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pomada:

| Ingredientes            | % p/p |
|-------------------------|-------|
| Óleo de vaselina        | 28,5  |
| Vaselina branca         | 25,94 |
| Albumina                | 10    |
| Manitol                 | 30    |
| Clorobutanol            | 0,5   |
| Acetato de VitE         | 0,5   |
| BHT                     | 0,05  |
| Óleo de hortelã-pimenta | 0,01  |

Exemplo 4

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pomada

| Ingredientes            | % p/p |
|-------------------------|-------|
| Óleo de vaselina        | 28,5  |
| Vaselina branca         | 25,94 |
| Albumina                | 30    |
| Manitol                 | 10    |
| Clorobutanol            | 0,5   |
| Acetato de VitE         | 0,5   |
| BHT                     | 0,05  |
| Óleo de hortelã-pimenta | 0,01  |

#### Exemplo 5

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pomada:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Óleo de vaselina             | 28    |
| Vaselina branca              | 25,94 |
| Albumina                     | 10    |
| Manitol                      | 30    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Clorobutanol                 | 0,5   |
| Acetato de VitE              | 0,5   |
| BHT                          | 0,05  |
| Óleo de hortelã-pimenta      | 0,01  |

#### Exemplo 6

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pomada:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Óleo de vaselina             | 28    |
| Vaselina branca              | 25,94 |
| Albumina                     | 30    |
| Manitol                      | 10    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Clorobutanol                 | 0,5   |
| Acetato de VitE              | 0,5   |
| BHT                          | 0,05  |
| Óleo de hortelã-pimenta      | 0,01  |

Exemplo 7

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pomada:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Óleo de vaselina             | 28    |
| Vaselina branca              | 25,94 |
| Manitol                      | 40    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Clorobutanol                 | 0,5   |
| Acetato de VitE              | 0,5   |
| BHT                          | 0,05  |
| Óleo de hortelã-pimenta      | 0,01  |

Exemplo 8

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pomada:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Óleo de vaselina             | 28    |
| Vaselina branca              | 25,94 |
| Albumina                     | 40    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Clorobutanol                 | 0,5   |
| Acetato de VitE              | 0,5   |
| BHT                          | 0,05  |
| Óleo de hortelã-pimenta      | 0,01  |

### Exemplo 9

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pulverização:

| Ingredientes                     | % p/p                      |
|----------------------------------|----------------------------|
| Albumina                         | 10                         |
| Manitol                          | 30                         |
| Glicerina                        | 2                          |
| Fosfato de sódio monobásico      | 0,15                       |
| Fosfato de sódio dibásico        | 0,40                       |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1                        |
| Polisorbato 20                   | 0,2                        |
| Aroma a mentol forte             | 0,01                       |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,05                       |
| Hidróxido de sódio               | 0,155                      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto baste para<br>100 g |

### Exemplo 10

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pulverização:

| Ingredientes                     | % p/p                      |
|----------------------------------|----------------------------|
| Albumina                         | 10                         |
| Manitol                          | 30                         |
| Glicirrizinato de dipotássio     | 5                          |
| Glicerina                        | 2                          |
| Fosfato de sódio monobásico      | 0,15                       |
| Fosfato de sódio dibásico        | 0,40                       |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1                        |
| Polisorbato 20                   | 0,2                        |
| Aroma a mentol forte             | 0,01                       |
| N-hidroxi metilglicinato         | 0,05                       |
| Hidróxido de sódio               | 0,155                      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto baste para<br>100 g |

#### Exemplo 11

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pulverização:

| Ingredientes                     | % p/p                      |
|----------------------------------|----------------------------|
| Albumina                         | 30                         |
| Manitol                          | 10                         |
| Glicerina                        | 2                          |
| Fosfato de sódio monobásico      | 0,15                       |
| Fosfato de sódio dibásico        | 0,40                       |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1                        |
| Polisorbato 20                   | 0,2                        |
| Aroma a mentol forte             | 0,01                       |
| N-hidroxi metilglicinato         | 0,05                       |
| Hidróxido de sódio               | 0,155                      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto baste para<br>100 g |

Exemplo 12

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pulverização:

| Ingredientes                     | % p/p                      |
|----------------------------------|----------------------------|
| Albumina                         | 30                         |
| Manitol                          | 10                         |
| Glicirrizinato de dipotássio     | 5                          |
| Glicerina                        | 2                          |
| Fosfato de sódio monobásico      | 0,15                       |
| Fosfato de sódio dibásico        | 0,40                       |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1                        |
| Polisorbato 20                   | 0,2                        |
| Aroma a mentol forte             | 0,01                       |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,05                       |
| Hidróxido de sódio               | 0,155                      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto baste para<br>100 g |

Exemplo 13

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pulverização:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Albumina                     | 20    |
| Manitol                      | 20    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Glicerina                    | 2     |
| Fosfato de sódio monobásico  | 0,15  |
| Fosfato de sódio dibásico    | 0,40  |
| EDTA dissódico di-hidratado  | 0,1   |

|                                  |        |       |      |
|----------------------------------|--------|-------|------|
| Polisorbato 20                   | 0,2    |       |      |
| Aroma a mentol forte             | 0,01   |       |      |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,05   |       |      |
| Hidróxido de sódio               | 0,155  |       |      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto | baste | para |
|                                  | 100 g  |       |      |

Exemplo 14

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pulverização:

| Ingredientes                     | % p/p  |       |      |
|----------------------------------|--------|-------|------|
| Albumina                         | 30     |       |      |
| Manitol                          | 10     |       |      |
| Glicirrizinato de dipotássio     | 5      |       |      |
| Glicerina                        | 2      |       |      |
| Fosfato de sódio monobásico      | 0,15   |       |      |
| Fosfato de sódio dibásico        | 0,40   |       |      |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1    |       |      |
| Polisorbato 20                   | 0,2    |       |      |
| Aroma a mentol forte             | 0,01   |       |      |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,05   |       |      |
| Hidróxido de sódio               | 0,155  |       |      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto | baste | para |
|                                  | 100 g  |       |      |

Exemplo 15

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pulverização:

| Ingredientes                     | % p/p                      |
|----------------------------------|----------------------------|
| Albumina                         | 40                         |
| Glicirrizinato de dipotássio     | 5                          |
| Glicerina                        | 2                          |
| Fosfato de sódio monobásico      | 0,15                       |
| Fosfato de sódio dibásico        | 0,40                       |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1                        |
| Polisorbato 20                   | 0,2                        |
| Aroma a mentol forte             | 0,01                       |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,05                       |
| Hidróxido de sódio               | 0,155                      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto baste para<br>100 g |

#### Exemplo 16

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação de pulverização:

| Ingredientes                     | % p/p                      |
|----------------------------------|----------------------------|
| Manitol                          | 40                         |
| Glicirrizinato de dipotássio     | 5                          |
| Glicerina                        | 2                          |
| Fosfato de sódio monobásico      | 0,15                       |
| Fosfato de sódio dibásico        | 0,40                       |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1                        |
| Polisorbato 20                   | 0,2                        |
| Aroma a mentol forte             | 0,01                       |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,05                       |
| Hidróxido de sódio               | 0,155                      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto baste para<br>100 g |

Exemplo 17

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em gel:

| Ingredientes                     | % p/p                      |
|----------------------------------|----------------------------|
| Albumina                         | 10                         |
| Manitol                          | 30                         |
| Glicirrizinato de dipotássio     | 5                          |
| Glicerina                        | 2                          |
| Carbopol                         | 0,15                       |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1                        |
| Polisorbato 20                   | 0,2                        |
| Aroma a mentol forte             | 0,01                       |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,002                      |
| Hidróxido de sódio               | 0,155                      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto baste para<br>100 g |

Exemplo 18

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em gel:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Albumina                     | 20    |
| Manitol                      | 20    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Glicerina                    | 2     |
| Carbopol                     | 0,15  |
| EDTA dissódico di-hidratado  | 0,1   |
| Polisorbato 20               | 0,2   |
| Aroma a mentol forte         | 0,01  |

|                                  |        |       |      |
|----------------------------------|--------|-------|------|
| N-hidroximetilglicinato          | 0,002  |       |      |
| Hidróxido de sódio               | 0,155  |       |      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto | baste | para |
|                                  | 100 g  |       |      |

Exemplo 19

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em gel:

| Ingredientes                     | % p/p  |       |      |
|----------------------------------|--------|-------|------|
| Albumina                         | 30     |       |      |
| Manitol                          | 10     |       |      |
| Glicirrinato de dipotássio       | 5      |       |      |
| Glicerina                        | 2      |       |      |
| Carbopol                         | 0,15   |       |      |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1    |       |      |
| Polisorbato 20                   | 0,2    |       |      |
| Aroma a mentol forte             | 0,01   |       |      |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,002  |       |      |
| Hidróxido de sódio               | 0,155  |       |      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto | baste | para |
|                                  | 100 g  |       |      |

Exemplo 20

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em gel:

| Ingredientes               | % p/p |
|----------------------------|-------|
| Albumina                   | 40    |
| Glicirrinato de dipotássio | 5     |
| Glicerina                  | 2     |

|                                  |        |       |      |
|----------------------------------|--------|-------|------|
| Carbopol                         | 0,15   |       |      |
| Fosfato de sódio monobásico      | 0,15   |       |      |
| Fosfato de sódio dibásico        | 0,40   |       |      |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1    |       |      |
| Polisorbato 20                   | 0,2    |       |      |
| Aroma a mentol forte             | 0,01   |       |      |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,002  |       |      |
| Hidróxido de sódio               | 0,155  |       |      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto | baste | para |
|                                  | 100 g  |       |      |

Exemplo 21

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em gel:

| Ingredientes                     | % p/p  |       |      |
|----------------------------------|--------|-------|------|
| Manitol                          | 40     |       |      |
| Glicirrizinato de dipotássio     | 5      |       |      |
| Glicerina                        | 2      |       |      |
| Carbopol                         | 0,15   |       |      |
| EDTA dissódico di-hidratado      | 0,1    |       |      |
| Polisorbato 20                   | 0,2    |       |      |
| Aroma a mentol forte             | 0,01   |       |      |
| N-hidroximetilglicinato          | 0,002  |       |      |
| Hidróxido de sódio               | 0,155  |       |      |
| Água desmineralizada-desionizada | quanto | baste | para |
|                                  | 100 g  |       |      |

Exemplo 22

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em pó:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Albumina                     | 90    |
| Manitol                      | 30    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Lactose                      | 50    |
| Maltodextrinas               | 5     |

### Exemplo 23

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em pó:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Albumina                     | 30    |
| Manitol                      | 10    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Lactose                      | 50    |
| Maltodextrinas               | 5     |

### Exemplo 24

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em pó:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Manitol                      | 40    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Lactose                      | 50    |
| Maltodextrinas               | 5     |

Exemplo 25

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em pó:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Albumina                     | 40    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Lactose                      | 50    |
| Maltodextrinas               | 5     |

Exemplo 26

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em pó:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Albumina                     | 10    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Manitol                      | 30    |
| Lactose                      | 50    |

Exemplo 27

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em pó:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Albumina                     | 30    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Manitol                      | 10    |
| Lactose                      | 50    |
| Maltodextrinas               | 5     |

Exemplo 28

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em pó:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Manitol                      | 40    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Lactose                      | 50    |
| Maltodextrinas               | 5     |

Exemplo 29

Numa forma de realização particular a invenção possui a seguinte formulação em pó:

| Ingredientes                 | % p/p |
|------------------------------|-------|
| Albumina                     | 40    |
| Glicirrizinato de dipotássio | 5     |
| Lactose                      | 50    |
| Maltodextrinas               | 5     |

Estudo clínico em doentes afetados por polipose nasal

Treze doentes (com idades compreendidas entre os 16 e os 66 anos de idade, 7 mulheres e 6 homens) afetados por polipose nasal foram tratados durante seis meses, com aplicação tópica de uma pomada compreendendo albumina e manitol de acordo com a fórmula do exemplo número 4. Nove dos indivíduos inscritos foram afetados por poliposes recidivantes, que já estavam sujeitos a um ou mais tratamentos de cirurgia endoscópica funcional que

apresentaram em tempos diferentes uma recaída da doença. Dois indivíduos de sexo feminino da amostra apresentaram uma alergia contra o ácido acetilsalicílico. Nenhum dos indivíduos foi afetado por fibrose quística. É importante não testar doentes afetados por fibrose quística, uma vez que a fibrose quística é uma doença que provoca inflamação das glândulas no sentido geral e, por isso, de modo a possuir uma imagem mais correta e clara na avaliação da eficiência da composição, os doentes com fibrose quística foram excluídos do teste. Em todos os doentes houve uma melhoria sintomatológica, o melhoramento foi documentado desde o início da terapia, após 3 meses e após 6 meses de tratamento. Em relação à extensão da polipose, recorrente ou não, os doentes foram avaliados com endoscopia nasal e foram classificados de acordo com os estados da doença apresentados no artigo de ROLAND GIGER *et al. Otolaryngology Head e Neck Surgery* 2004.

A amostra dos doentes apresentou a seguinte distribuição na monitorização após três e seis meses:

|             | Nº. indiv.<br>(após 3 meses) | Nº. indiv.<br>(após 6 meses) |
|-------------|------------------------------|------------------------------|
| I ESTÁGIO   | 3                            | 6                            |
| II ESTÁGIO  | 5                            | 5                            |
| III ESTÁGIO | 4                            | 2                            |
| IV ESTÁGIO  | 1                            | 0                            |

A distribuição após 6 meses apresenta um número menor de indivíduos nos estágios mais avançados da doença. Durante o período de tratamento não se observaram efeitos colaterais.

BIBLIOGRAFIA

WO 9703659-A. Use of an H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-atpase inhibitor in the treatment of nasal polyps. Chronic panrhinosinusitis without nasal polyps: Long-term outcome after functional endoscopic sinus surgery ROLAND GIGER, PAVEL DULGUEROV, DIDIER QUINODOZ, DANIEL LEUBA, BASILE NICOLAS LANDIS, JEAN-SILVAIN LACROIX, e JEAN PAUL FRIEDRICH Otolaryngology Head and Neck Surgery Volume 131 Number 4 2004.

Lisboa, 4 de Abril de 2013

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para utilização tópica no tratamento de pólipos nasais, que compreende como agente ativo albumina e/ou manitol.
2. Composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** compreender ainda outros agentes osmóticos tais como maltodextrina, glicerol e sorbitol.
3. Composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** o agente ativo constituído por manitol e/ou albumina estar presente numa percentagem em peso entre 30 e 50%.
4. Composição para utilização de acordo com a reivindicação 1-3 **caracterizada por** compreender ainda um ou mais compostos com atividade anti-inflamatória, preferencialmente o ácido glicirrízico ou o ácido glicirretínico, seus isómeros o ácido 18-beta-glicirrízico, o ácido 18-alfa-glicirrizínico, o ácido 18-beta-ácido glicirretínico, o ácido 18-alfa-glicirretínico, e os sais destes.
5. Composição para utilização de acordo com a reivindicação 4 **caracterizada por** os compostos com atividade anti-inflamatória estarem presentes numa percentagem em peso entre 1 e 5%.
6. Composição para utilização de acordo com qualquer reivindicação anterior **caracterizada por** compreender ainda excipientes, agentes aromatizantes, agentes emulsificantes,

agentes de dispersão, agentes de estabilização, agentes solubilizantes, conservantes aceitáveis.

**7.** Composição farmacêutica para utilização tópica no tratamento de pólipos nasais de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores na forma de suspensão, emulsão, creme, pulverizador, pomada, pó, gel ou solução líquida.

Lisboa, 4 de Abril de 2013