



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

(21) **PI 0613058-5 A2**

(22) Data de Depósito: 28/06/2006
(43) **Data da Publicação: 04/12/2012**
(RPI 2187)



(51) Int.Cl.:
C08G 77/46
A61K 31/695
A61K 8/894
A61Q 11/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA CUIDADO ORAL PARA A LUBRIFICAÇÃO DA CAVIDADE BUCAL, USO DE UM POLÍMERO DE POLIOL DE SILICONE SOLÚVEL EM ÁGUA, E, MÉTODOS PARA LUBRIFICAR E HIDRATAR A CAVIDADE BUCAL, E PARA ALIVIAR OS SINTOMAS DE XEROSTOMIA

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO PARA CUIDADO ORAL PARA A LUBRIFICAÇÃO DA CAVIDADE BUCAL, USO DE UM POLÍMERO DE POLIOL DE SILICONE SOLÚVEL EM ÁGUA, E, MÉTODOS PARA LUBRIFICAR E HIDRATAR A CAVIDADE BUCAL, E PARA ALIVIAR OS SINTOMAS DE XEROSTOMIA. Composições orais que compreendem polióis de silicone são descritos para lubrificar e hidratar a cavidade bucal e são de benefício no alívio dos sintomas de xerostomia (boca seca).

(30) Prioridade Unionista: 30/06/2005 GB 0513367.3

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED

(72) Inventor(es): CHRISTABEL FOWLER, DAVID URQUHART

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006408 de 28/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/003385de 11/01/2007

“COMPOSIÇÃO PARA CUIDADO ORAL PARA A LUBRIFICAÇÃO DA
CAVIDADE BUCAL, USO DE UM POLÍMERO DE POLIOL DE
SILICONE SOLÚVEL EM ÁGUA, E, MÉTODOS PARA LUBRIFICAR E
HIDRATAR A CAVIDADE BUCAL, E PARA ALIVIAR OS SINTOMAS
5 DE XEROSTOMIA”

A presente invenção diz respeito às composições orais que compreendem polióis de silicone para lubrificar a cavidade bucal.

A lubrificação da cavidade bucal leva a uma sensação bucal melhorada e pode ajudar a combater problemas associados com a boca seca.

10 A falta de lubrificação da cavidade bucal pode levar a dificuldades na fala, deglutição e mastigação e no sono e os problemas de polidipsia e poliúria, (Kelly., *et al*, Bioadhesive, rheological, lubricant and other aspects of a oral gel formulation intended for the treatment of xerostomia. International Journal of Pharmaceutics, 2004; 278: 391-406).

15 A boca seca pode resultar de diversas causas incluindo a desidratação, uma redução na ingestão de fluido, medicações, doença sistêmica e radioterapia da cabeça e pescoço, (Frost., *et al*, Patient preferences in a preliminary study of comparing a intra-oral lubricating device with the usual dry mouth lubricating methods. British Dental Journal, 2002; 193: 403-
20 408). Em particular, a xerostomia ou boca seca, é uma condição em que uma secreção excessiva dentro da cavidade bucal ocorre.

A xerostomia é freqüentemente um fator contribuinte em problemas de saúde tanto menores quanto sérios; esta pode afetar a nutrição, a saúde dentária e psicológica. Alguns problemas comuns associados com a
25 xerostomia incluem uma dor de garganta constante, sensação de queimação, dificuldades na fala e deglutição, rouquidão e passagens nasais secas. Se deixada sem tratamento, a xerostomia causa uma diminuição no pH oral e significativamente aumenta o desenvolvimento de placas e cáries dentárias. A candidose oral é uma das infecções mais comuns observadas em associação

com a xerostomia.

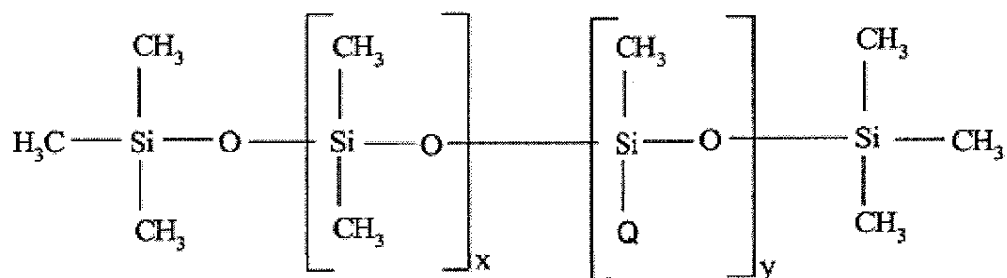
Em vista do acima, as composições lubrificantes para o uso oral que fornecessem sensação bucal benéfica e possuísem boa substantividade seriam vantajosos.

5 A WO 96/19190 diz respeito às composições orais que compreendem um copoliol de dimeticona e são descritas como sendo um agente antiplaca e anti-mancha.

10 A WO 96/33693 diz respeito às composições orais que compreendem combinações de um copoliol de dimeticona e um tensoativo de polioliol de silicone. O polioliol de silicone é adicionado de modo a facilitar a dispersão do copoliol de dimeticona.

15 Surpreendentemente, verificou-se agora que a lubrificação da cavidade bucal pode ser obtida pelo uso de uma composição para cuidado oral que compreende polióis de silicone solúveis em água que têm boa substantividade.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece uma composição para cuidado oral para a lubrificação da cavidade bucal, que compreende um polímero de polioliol de silicone solúvel em água da fórmula (I) e um carreador ou excipiente oralmente aceitável,



(I)

20 em que Q é um grupo alquilenos de C₁ a C₅ mono ou disubstituído por O(C₂H₄O)_m-(C₃H₆O)_nR, Q tem um peso molecular de 200 a 20.000 kDa, a razão de m para n é de 10:1 a 1:10,

R é H ou alquila C_1-C_3 ,

x é de 1 a 150 e

y é de 1 a 80.

Q é preferivelmente um grupo propileno mono ou di-
5 substituído por $O(C_2H_4O)_m-(C_3H_6O)_nR$ como mais acima descrito.

Os grupos alquila podem ser ramificados ou lineares.

Adequadamente a razão de m para n é de 5:1 a 1:5 e mais
adequadamente de 3,5:1 a 1:3,5.

Adequadamente o peso molecular de Q é de 700 a 12.000 kDa
10 por exemplo de 1200 a 10.000 kDa.

As composições da presente invenção mostram lubrificação e
substantividade melhoradas na cavidade bucal em comparação aos polímeros
hidrofílicos ou dimeticona tradicionais, que não são solúveis em água.

Os exemplos de alguns polímeros de poliálcool de silicone
15 solúveis em água adequados incluem ABIL B 8852 (PEG/PPG-4/12
Dimeticona), ABIL B 8832 (Bis-PEG/PPG-20/20 Dimeticona), ABIL B
88184 (PEG/PPG-20/6 Dimeticona), ABIL 8851 (PEG/PPG-14/4
Dimeticona), ABIL 8863 (PEG/PPG-20/20 Dimeticona), GP-215 e GP-209.
Os polímeros de poliálcool de silicone solúveis em água preferidos são ABIL B
20 8852 (PEG/PPG-4/12 Dimeticona), ABIL B 8832 (Bis-PEG/PPG-20/20
Dimeticona), ABIL B 88184 (PEG/PPG-20/6 Dimeticona) ou GP-215. (ABIL
Silicones: Goldschmidt AG, Goldschmidtstr. 100, 45127, Essen, GP
Silicones: Genesee Polimers Corporation, G-4099 South Dort Highway,
Burton, MI 48529).

25 Adequadamente a solubilidade aquosa de um polímero de
poliálcool solúvel em água a 25°C é de pelo menos 2 mg/ml, mais adequadamente
de 10 mg/ml, preferivelmente de 20 mg/ml. A vantagem de serem solúveis em
água é que os polímeros de poliálcool de silicone fornecem boa lubricidade e
substantividade comparados com a dimeticona que não é solúvel em água e

que portanto é facilmente removida da boca no uso.

As composições orais da presente invenção são tipicamente formuladas na forma de pastas dentárias, pulverizações, enxágües bucais, géis, pastilhas, gomas de mascar, tabletes, pastilhas, pós instantâneos, tiras
5 orais e emplastos bucais. As composições preferidas da presente invenção são as pulverizações bucais, enxágües bucais, pastilhas e géis orais.

As composições da presente invenção compreendem de 0,05 a 50 % p/p de polímero de poliol de silicone solúvel em água, preferivelmente de 0,1 a 20 % p/p, mais preferivelmente de 0,5 a 10 % p/p.

10 Os carreadores e excipientes oralmente aceitáveis adequados incluem materiais de polimento abrasivo (especialmente para um dentífrício), agentes flavorizantes, umectantes, aglutinantes, agentes adoçantes, tensoativos, conservantes, agentes de tamponação, agentes corantes e água.

Os umectantes adequados para o uso em composições da
15 invenção incluem glicerina, sorbitol, xilitol, propileno glicol ou polietileno glicol ou misturas destes; umectante este que pode estar presente na faixa de 5 a 70 % p/p.

Os agentes flavorizantes adequados para o uso na presente invenção incluem menta, hortelã e sabores de fruta. Os agentes flavorizantes
20 fornecem um benefício adicional no estímulo do fluxo, que ajuda a aliviar os sintomas de boca seca. Se desejado, estimulantes salivares adicionais podem ser incluídos tais como ácidos orgânicos comestíveis, por exemplo, ácido cítrico.

Os conservantes adequados para o uso na invenção incluem
25 parabenos (metil e propil parabenos), benzoato de sódio e sorbato de potássio.

Os agentes de tamponação adequados para o uso na invenção incluem tampões de fosfato tais como fosfato de dissódio, fosfato de sódio ou tampões de citrato.

Os tensoativos adequados para o uso na invenção incluem

polietileno glicóis (PEG), óleos de mamona hidrogenados, ésteres de sorbitano, copolímeros de tri-bloco de polietileno-polipropileno (tais como Poloxâmeros[®]).

5 As composições da presente invenção podem conter ingredientes adicionais adequados incluindo agentes de remineralização, agentes antimicrobianos, agentes anti-cáries, agentes anticálculo, agentes umidificantes, agentes refrescantes do hálito e agentes dessensibilizantes.

Os agentes antimicrobianos adequados para o uso na invenção incluem clorexidina, cloreto de cetilpiridínio, sais de zinco e triclosan. Os
10 agentes antimicrobianos preferidos são cloreto de cetilpiridínio, clorexidina e sais de zinco.

Os agentes anti-cáries adequados para o uso na invenção incluem uma fonte de íons fluoreto tais como um sal de metal alcalino, por exemplo fluoreto de sódio ou monofluorofosfato de sódio, fluoreto de estanho
15 (II) ou um sal de amino fluoreto tal como Olaflur ou Decaflur. Adequadamente a composição compreenderá entre 1 e 2500 ppm de íons fluoreto.

As composições de acordo com a presente invenção podem ser preparadas misturando-se os ingredientes nas quantidades relativas
20 apropriadas em qualquer ordem que seja conveniente e se necessário incluindo um agente de tamponação para ajustar o pH para dar o valor desejado final.

As composições de acordo com a presente invenção terão um pH que será oralmente aceitável, tipicamente variando de cerca do pH 5 a 10
25 e mais preferível do pH 5,5 a 8.

As composições de enxágües bucais e as pulverizações bucais podem ser fornecidas em uma forma “pronta para o 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

a dissolução pelo usuário imediatamente antes do uso. Os pós instantâneos e tablets podem ser formulados para fornecer, na dissolução, um enxágüe bucal não efervescente, ou, pela incorporação de um par efervescente adequado, por exemplo, carbonato/bicarbonato de sódio e ácido cítrico, um
5 enxágüe bucal efervescente.

As composições da presente invenção são de uso na lubrificação da cavidade bucal, aliviando os sintomas de xerostomia e fornecendo sensação bucal melhorada. A lubrificação eficaz da cavidade bucal vantajosamente ajuda na hidratação da cavidade bucal.
10 Conseqüentemente as composições da presente invenção são de uso na lubrificação e hidratação da cavidade bucal.

A presente invenção também fornece um método para lubrificar e hidratar a cavidade bucal e/ou aliviar os sintomas de xerostomia em um paciente em necessidade deste, em que o dito método compreende a
15 administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição como mais acima descrita.

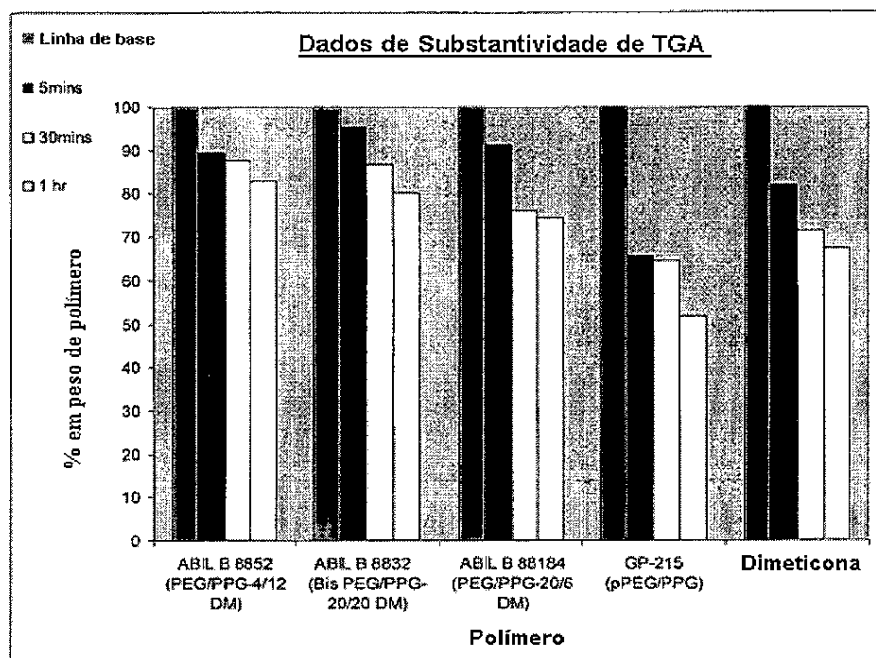
A invenção é ilustrada por via dos seguintes exemplos:

Exemplo 1

A análise termogravimétrica (TGA) é uma técnica bem conhecida para avaliar a porcentagem em peso de material orgânico em uma
20 amostra. O uso de TGA como um modelo para a substantividade conta com o fato de que os compostos orgânicos são combustíveis em temperaturas muito mais baixas do que os materiais inorgânicos. A superfície escolhida para este modelo foi o pó de hidroxiapatita de alta resolução, considerado ser um
25 substrato razoável para imitar as interações de polímeros com as superfícies orais.

Uma suspensão do pó de hidroxiapatita de alta resolução foi criada a partir de uma solução aquosa do polímero de teste. Esta suspensão foi agitada durante a noite de modo a evaporar a água. Uma amostra dos sólidos

obtidos a partir desta primeira etapa foi analisada pela TGA para se obter uma medição de referência. A partir da mistura sólida de polímero/HA remanescente, três porções iguais foram separadamente agitadas em soluções de CaCl_2 por dimensões de tempo variáveis. Depois da agitação, a centrifugação foi realizada para recuperar os sólidos e a TGA foi realizada neste material. A porcentagem de cada polímero remanescente foi calculada em cada ponto de tempo. O gráfico abaixo mostra os exemplos dos resultados obtidos para uma seleção de polímeros de silicone usando este modelo. Todos os silicones mostrados são solúveis em água exceto a dimeticona que é incluída para atuar como uma referência. Os polímeros PEG/PPG Dimeticona ABIL em particular mostram substantividade melhorada comparados com a dimeticona, a despeito do fato de que a dimeticona é insolúvel em água. O modelo de substantividade *in vitro* favorece polímeros insolúveis a um grau, visto que a sua remoção da superfície da hidroxiapatita é impedida pela sua insolubilidade. A despeito deste fato, vários silicones solúveis mostram substantividade realçada comparadas com a dimeticona. Além disso os silicones solúveis em água são significativamente mais fáceis de formular do que os silicones insolúveis.



Exemplo 2

Um estudo exploratório *in vivo* foi conduzido com um destes polímeros (Abil 88184). Este foi um estudo de centro único, duplo cego, randomizado em 30 pacientes que auto relataram uma sensação de secura bucal, mais provavelmente devido às medicações. Uma solução aquosa do polímero de teste em duas concentrações diferentes (0,25 % e 0,75 %) foi comparada com água sozinha e consistiu de três dias de uso em casa. As soluções de teste foram usadas em três tempos especificados por todo o dia e um Questionário de Duração de Benefício e cartão de Agenda Diária foram completados. Cada período de uso doméstico por três dias foi separado por um mínimo de 1 dia de fase de manutenção.

A duração de benefício de umidificação bucal foi registrada em uma escala de oito pontos

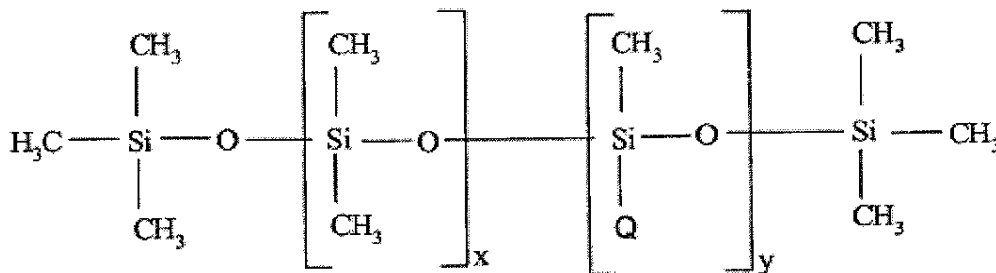
Duração da Umidificação	Contagem
De modo algum	1
Até 30 minutos	2
Mais do que 30 minutos até 1 hora	3
Mais do que 1 hora até 2 horas	4
Mais do que 2 hora até 3 horas	5
Mais do que 3 hora até 4 horas	6
Mais do que 4 hora até 12 horas	7
Mais do que 12 hora até 24 horas	8

Depois de 3 dias de uso ambos os níveis de Abil 88184 deram duração significativamente aumentada de umidificação bucal quando comparados com água na escala acima:

Comparação	Diferença	Valor p
0,25 % de Abil 88184 vs água	1,21	< 0,0001
0,75 % de Abil 88184 vs água	1,26	< 0,0001
0,25 % de Abil 88184 vs 0,75 % de Abil 88184	0,05	0,8527

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para cuidado oral para a lubrificação da cavidade bucal, caracterizada pelo fato de que compreende um polímero de poliols de silicone solúvel em água da fórmula (I) e um carreador ou excipiente oralmente aceitáveis,



(I)

em que Q é um grupo alquilenos de C₁ a C₅ mono ou di-substituído por O(C₂H₄O)_m-(C₃H₆O)_nR,

Q tem um peso molecular de 200 a 20.000 kDa,

a razão de m a n é de 10:1 a 1:10,

10 R é H ou alquila C₁-C₃,

x é de 1 a 150 e

y é de 1 a 80.

2. Composição para cuidado oral de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que Q é um grupo propileno mono ou di-substituído por O(C₂H₄O)_m-(C₃H₆O)_nR.

3. Composição para cuidado oral de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a razão de m para n é de 5:1 a 1:5.

4. Composição para cuidado oral de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a razão de m para n é de 3,5:1 a 1:3,5.

5. Composição para cuidado oral de acordo com qualquer uma

das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o peso molecular de Q é de 700 a 12.000 kDa.

5 6. Composição para cuidado oral de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o peso molecular de Q é de 1200 a 10.000 kDa.

7. Composição para cuidado oral de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o poliol de silicone solúvel em água é selecionado de ABIL B 8852, ABIL B 8832, ABIL B 88184, ABIL 8851, ABIL 8863, GP-215 e GP-209.

10 8. Composição para cuidado oral de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o poliol de silicone solúvel em água é ABIL B 8852, ABIL B 8832, ABIL B 88184 ou GP-215.

15 9. Composição para cuidado oral de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizada pelo fato de que é para a hidratação da cavidade bucal.

10. Uso de um polímero de poliol de silicone solúvel em água da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de uma composição para cuidado oral para a lubrificação da cavidade bucal.

20 11. Uso de um polímero de poliol de silicone solúvel em água da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de uma composição para cuidado oral para a lubrificação e hidratação da cavidade bucal.

25 12. Uso de um polímero de poliol de silicone solúvel em água da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de uma composição para cuidado oral para aliviar os sintomas de xerostomia.

13. Método para lubrificar a cavidade bucal, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz

de uma composição oral como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8.

5 14. Método para lubrificar e hidratar a cavidade bucal, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição oral como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8.

10 15. Método para aliviar os sintomas de xerostomia, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição oral como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO PARA CUIDADO ORAL PARA A LUBRIFICAÇÃO DA
CAVIDADE BUCAL, USO DE UM POLÍMERO DE POLIOL DE
SILICONE SOLÚVEL EM ÁGUA, E, MÉTODOS PARA LUBRIFICAR E
5 HIDRATAR A CAVIDADE BUCAL, E PARA ALIVIAR OS SINTOMAS
DE XEROSTOMIA”

Composições orais que compreendem polióis de silicone são
descritos para lubrificar e hidratar a cavidade bucal e são de benefício no
alívio dos sintomas de xerostomia (boca seca).