



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

(11) PI 0611400-8 B1



(22) Data do Depósito: 01/06/2006

(45) Data de Concessão: 28/04/2020

(54) Título: FORMULAÇÕES CONTENDO XILOGLICANO MUCO-ADESIVAS ÚTEIS EM DISPOSITIVOS MÉDICOS E EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

(51) Int.Cl.: A61K 47/36; A61K 47/10; A61K 31/416; A61K 31/57; A61K 31/196; (...).

(52) CPC: A61K 47/36; A61K 47/10; A61K 31/416; A61K 31/57; A61K 31/196; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/06/2005 IT BO2005 A 000388.

(73) Titular(es): ALFASIGMA S.P.A..

(72) Inventor(es): GIUSEPPE BOTTONI; PAOLA MAFFEI; ANNALISA SFORZINI; MASCIA FEDERICI; CARLA CAMELLA; SILVIA ROSSI; GIUSEPPE CLAUDIO VISCOMI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006005240 de 01/06/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/131262 de 14/12/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/11/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES CONTENDO XILOGLICANO MUCO-ADESIVAS ÚTEIS EM DISPOSITIVOS MÉDICOS E EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS. O objeto da invenção são formulações muco-adesivas e de liberação controlada consistindo em soluções aquosas contendo 0,05% a 5% em peso de um polímero purificado natural tendo estrutura xiloglicano e 10% a 70% em peso de glicerol. Estas formulações são apropriadas para aplicação sobre membranas de mucosas humanas, tais como membranas de mucosas nasal, oral e vaginal, como agentes umectantes e amaciantes ou como sistema de liberação farmacêutica. Ainda objetos da invenção são formulações farmacêuticas e dispositivos médicos apropriados para a aplicação a membranas de mucosas humanas, contendo as formulações muco-adesivas e de liberação controlada junto com ingredientes ativos e excipientes.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMULAÇÕES CONTENDO XILOGLICANO MUCO-ADESIVAS ÚTEIS EM DISPOSITIVOS MÉDICOS E EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS".

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se a formulações muco-adesivas apropriadas para aplicação a membranas de mucosas humanas, para uso como agentes umectantes e amaciantes ou como sistemas de liberação farmacêutica para uso local e/ou sistêmico.

[0002] A mucosa é uma membrana de cobertura da superfície interna de cavidades do corpo e canais orgânicos direta ou indiretamente conectados ao exterior, isto é, cavidade oral, tubo gastrointestinal, trato respiratório e cavidade vaginal. Apesar de algumas diferenças típicas de cada aparelhagem simples, membranas de mucosa são constituídas essencialmente por um epitélio cobrindo a cavidade do órgão ou o lúmen de canal e, mais profundamente, por um tecido conjuntivo (túnica própria ou derma mucoso) com a função suporte; este tecido pode ser rico em fibra elástica e linfócitos. Membranas mucosas são umedecidas pela secreção de glândulas contidas em sua espessura ou diretamente produzida pelo epitélio glandular que as constitui. Tais fluidos consistem principalmente em água, glicoproteínas (mucina), lipídeos, sais minerais e enzimas. As funções básicas de todos os fluidos secretados são modular interações entre células epiteliais e seu ambiente por meio de um processo de lubrificação/hidratação, de um processo controle em nível microbiológico e físico-químico das cavidades de "ecossistema" atuando também como uma barreira de defesa contra patógenos.

[0003] Uma secreção reduzida de fluidos causa o inevitável início de "secura", um sintoma conectado com um grande número de condições patológicas. De fato, secura de mucosa é na maioria dos casos o

primeiro sintoma clínico de síndrome de Sjörgren, uma doença auto-imune sistêmica afetando glândulas exócrinas causando a perda progressiva de sua atividade. O quadro clínico é caracterizado por redução de secreções salivares e lacrimais (secura ocular com ceratoconjuntivite, xerostomia, disfagia) e redução de secreções de árvore bronquial e de mucosa vaginal.

[0004] Membrana mucosa vaginal é constituída por um epitélio pavimento estratificado não-ceratinizado. As camadas intermediárias do epitélio mostram células ricas em glicogênio. O epitélio está sobre uma lâmina própria sem glândulas e rica em vasos, maior parte deles veias. A membrana mucosa sob condições fisiológicas é coberta por um fluido lubrificante produzido principalmente por endométrio uterino, glândulas endocervicais (muçus cervical) e glândulas vestibulares principais (glândulas Bartolino) (J.R. Berman et al., Eur. Urol. 38, 20-29, 2000).

[0005] Fluido vaginal em mulheres férteis é normalmente ácido (pH 3,5-4,5), enquanto antes de puberdade assim como após menopausa as secreções tendem a ser alcalinas. O fluido vaginal é viscoso, água representa o principal componente (90-99%), enquanto mucina (glicoproteína) totaliza 0,5-5% em peso. Mucina é responsável pelas características físico-químicas do fluido vaginal, particularmente propriedades mucoadesivas e de viscosidade. Fluido vaginal também contém proteínas plasmáticas, enzimas (protease, betaglucuronidase, fosfatase ácida e alcalina e esterase), aminoácidos, colesterol, lipídeos, íons inorgânicos, ácido lático, ácido acético e células epiteliais descamadas. Em adição a muco vaginal, um transudato de soro também está presente na vagina.

[0006] Produção de muco e as concentrações dos diferentes componentes variam durante período menstrual (M.M. Garrey, "Ginecologia Illustrata", Ed. Il Pensiero Scientifico, 1974).

[0007] A produção de muco vaginal é controlada principalmente por

esteróides sexuais que afetam as propriedades biofísicas da secreção. Alterações hormonais podem ser a causa de uma redução na produção de muco com uma conseqüente redução na lubrificação de mucosa vaginal (secura vaginal). Esta condição pode freqüentemente aparecer durante menopausa quando, como uma conseqüência da redução de níveis circulantes de estrogênio, genitália sofre modificações anatômicas com uma conseqüente alteração em características morfológicas e funcionais. Ovários se tornam esclerotizados, endométrio se atrofia, componente glandular tende a desaparecer, canal cervical sofre estenose, e muco cervical desaparece, vagina se estreita e perde sua elasticidade, paredes vaginais tornam-se mais finas, atrofiadas e secas. A regressão é muito evidente a ambos córions vaginal e pescoço e transudação plasmática desaparece.

[0008] A reduzida produção de muco expõe a membrana mucosa a uma maior vulnerabilidade versus infecções como uma conseqüência das abrasões que podem ocorrer durante o intercuro sexual. Tal suscetibilidade pode ser ainda aumentada por alterações vaginais (redução de glicogênio intracelular, modificações de pH e microflora) típicas de menopausa (G.B. Candiani, V. Danesino, A. Gastaldi, La Clinica Ostetrica e Ginecológica, Ed. Masson, 1992). Esta condição causa uma sintomatologia caracterizada por dispareunia, queimação e coceira com ressaltos sexuais e psicológicos não desprezíveis.

[0009] Secura vaginal transiente, periódica ou definitiva é um problema comum que pode aparecer em qualquer momento da vida de uma mulher, da puberdade à menopausa e pode freqüentemente tornar intercuro sexual doloroso ou mesmo impossível.

[00010] Em adição a menopausa, que evidentemente representa a condição mais comum causando secura vaginal, existem muitas outras causas tanto de natureza endócrina (reduzidos níveis de estrogênios circulantes) ou não-endócrina, como histerectomia/ovariectomia, uso de

contraceptivos orais, amenorréia, irritação de membrana de mucosa vaginal causada por agentes microbiais ou químicos, tratamentos com particulares fármacos, síndrome de Sjorgren, diabetes melitus e alterações psíquicas.

[00011] Tanto quanto membrana de mucosa de cavidade oral está relacionada, secura de fauces pode ser o sintoma de vários quadros clínicos relacionados a patologias endócrinas alterações psíquicas como ansiedade e depressão, deficiências nutricionais, lesões de nervos cranianos; ou também o efeito colateral adverso de várias fármacos como agentes antidepressivos, inibidores de ACR, quimioterapêuticos/radioterapêuticos, simpatomiméticos, antiretrovirais, ansiolíticos e sedativos, anti-arrítmicos, antiinflamatórios, anti-hipertensivos, anti-histamínicos, anti-úlceras e neurolépticos

[00012] Uma redução da secreção também envolve manifestações relacionadas a uma alteração do sistema regulador e protetor de equilíbrio fisiológico. Por exemplo uma reduzida produção de saliva pode ser responsável por secura oral (xerostomia), alteração de sabor, aumento de início de cáries e inflamação gengival, estomatite e problemas de mastigação.

[00013] Secura de fauces também pode ser um sintoma relacionado a condições clínicas como faringite sub-aguda ou crônica e laringite crônica; os agentes etiológicos destas doenças são agentes microbianos patogênicos e também agentes irritantes como poluentes atmosféricos, fumaça de tabaco, ar frio e seco, irritação crônica causada por material ácido gástrico (refluxo gastroesofageal), (J. Woodley, Bioadhesion, New Possibilities for Drug Administrations, Clin. Pharmacokinetic, 40, 77-84, 2001).

[00014] À luz das considerações acima, é útil prover dispositivos médicos e preparações farmacêuticas capazes de reduzir ou remove-

rem os efeitos negativos direta e/ou indiretamente relacionados a secura de mucosa.

[00015] Além disso, uma vez que os órgãos, nos quais as membranas de mucosa estão presentes, também são submetidos a específicas patologias e além disso são capazes de absorver fármacos, é útil tornar medicamentos disponíveis liberando fármacos em tais sítios.

[00016] Para tais propósitos polímeros bioadesivos, ou substâncias capazes de aderirem intimamente às membranas biológicas, podem ser usados, por exemplo, como mostrado em EP 0770384B1 para preparações para uso vaginal.

[00017] Xiloglicanos são uma classe de polissacarídeos estruturalmente similares a celulose e intimamente associados à mesma na parede de célula em plantas superiores. Além disso xiloglicanos são um dos principais componentes, mais provavelmente atuando como uma reserva energética, de sementes de plantas como *Tamarindus Indica* originária da Índia e Sudeste da Ásia, *Detarium senegalense* Gmelin difundida na África (em particular na Nigéria), *Afzelia africana* difundida em África Central e Leste e também em savanas e florestas próximas da costa do Leste da África e Jatobá.

[00018] Xiloglicanos são caracterizados por uma cadeia principal de (1,4)- β -D-glicano substituído com cadeias laterais de α -D-xilopirranose e β -D-galacto piranosil-(1,2)- α -D-xilopirranose ligada a resíduos glicano através de uma ligação α (1,6). A distribuição dos resíduos nas cadeias laterais é diferente em xiloglicanos de diferentes tipos. Três unidades oligoméricas foram identificadas na estrutura de xiloglicanos, por exemplo, monossacarídeos, octa sacarídeos e hepta sacarídeos que diferem uns dos outros no número de cadeias laterais de galactose (U. Hiroshi, Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 14, 355-376, 2002).

[00019] O principal uso de xiloglicanos é em nutrição humana e ani-

mal. Além disso, farinha obtida através de sementes das plantas mencionadas acima, contendo xiloglicanos, é comumente usada em indústria nutricional como um agente estabilizante, gelificante e espessante.

[00020] O uso de xiloglicanos em dispositivos médicos ou como um componente em preparações farmacêuticas também é reportado, embora menos freqüentemente. Por exemplo, xiloglicanos são usados como agentes de formação de viscosidade em produtos usados como substitutos lacrimais, mostrando um seguro perfil toxicológico mesmo quando administrado à membrana de mucosa oftálmica, que é particularmente sensível a lesões e irritações (M.F. Saettone et al. em US 6 056 950). WO 9729777 (M. Shozo et al.) mostra uma preparação de xiloglicano, parcialmente degradada com uma enzima como galactosidase, para uso como um ingrediente na preparação de formulações de liberação controlada). De acordo com esta patente, remoção parcial de resíduos de galactose de xiloglicano provê altas propriedades gelificantes, de modo que um princípio ativo incorporado em um tal gel pode ser gradualmente liberado no sítio de aplicação.

[00021] Foi agora verificado, e este é o objeto da presente invenção, que preparações de xiloglicanos apropriadamente purificadas combinadas com apropriadas quantidades de glicerol mostram inesperadas propriedades muco-adesivas. A presença de de glicerol aumenta inesperadamente muco-adesividade de xiloglicano.

[00022] Além disso, o teor de glicerol é diretamente relacionado ao comportamento de liberação controlada desta preparação de xiloglicano, e muco-adesividade persiste mesmo reduzindo a viscosidade da solução.

Descrição da Invenção

[00023] O objeto da invenção são formulações de liberação controlada e muco-adesivas consistindo em soluções aquosas contendo

0,05% a 5% em peso de um polímero purificado natural tendo uma estrutura xiloglicano e 10% a 70% em peso de glicerol. Estas formulações são apropriadas para a aplicação sobre membranas de mucosa humana, tais como membranas de mucosa nasal, oral e vaginal, como agentes umectantes e amaciantes ou como sistema de liberação farmacêutica. As combinações da invenção podem ser adicionadas com princípios ativos e excipientes conhecidos por aqueles versados na técnica, para a preparação de preparações farmacêuticas ou dispositivos médicos para uso humano que são ainda um objeto da invenção.

[00024] Estas preparações farmacêuticas e dispositivos médicos podem ser formulados como soluções, géis, óvulos, espargimentos, lavagens bucais, cremes, pomadas, lavagens vaginais e quaisquer outros sistemas de administração apropriados.

[00025] Um grande número de princípios ativos pode ser usado na presente invenção, preferivelmente antibióticos, antimicóticos, antiprotozoários, antivirais, antiinflamatórios, desinfetantes, quimioterapêuticos, analgésicos, mucolíticos, antitussivos, descongestionantes, reguladores de absorção de cálcio, hormônios e vacinas.

[00026] O xiloglicano purificado da presente invenção é obtido através de purificação de extratos vegetais de xiloglicanos, ou produtos não-acabados comercialmente disponíveis com diferente grau de pureza para uso em indústria nutricional.

[00027] A purificação é realizada de acordo com o seguinte processo. Uma suspensão de 0,5% a 5%, preferivelmente 1% a 2%, de extrato de xiloglicano pulverizado bruto é preparada em água destilada fria. A suspensão é então vertida em quatro vezes o volume de água destilada em ebulição e a solução é mantida sob ebulição por 15 a 30 minutos sob agitação. A resultante solução é deixada em repouso por 10 a 20 horas até as proteínas e fibras contaminantes precipitarem. A solução é então centrifugada em 4000 - 8000 rpm por um tempo entre

15 e 30 minutos. O sobrenadante é filtrado através de um filtro de polipropileno de 6 μm e o filtrado é ainda centrifugado em 12000 - 18 000 rpm por um tempo entre 30 e 60 minutos. O sobrenadante então pode ser esterilizado tanto através de filtração através de um filtro de polipropileno de 0,22 μm ou em autoclave a 121°C por um tempo entre 20 e 40 minutos. A resultante solução pode ser diretamente usada como tal ou liofilizada. O processo descrito proporciona o xiloglicano purificado em um rendimento entre 30% e 80% em relação ao produto de partida.

[00028] Tal processo de purificação rende xiloglicanos apropriados para o uso farmacêutico, em particular provendo um perfil de segurança para uso em humanos, mais particularmente para a aplicação a membranas de mucosas. O processo de purificação da invenção provê um produto com propriedades tecnológicas constantes que garantem reproduzibilidade em termos de viscosidade e muco-adesividade. Viscosidade é um dos parâmetros mais importantes que caracterizam um produto pretendido para preparações muco-adesivas. O processo da invenção provê um xiloglicano purificado com viscosidade apropriada para o escopo da invenção, como determinada sobre uma solução aquosa 2% em peso através do uso de um viscosímetro rotatório na temperatura de 25°C operando em uma taxa de cisalhamento de 200 s^{-1} e um tempo de descanso de 15 minutos.

[00029] Os resultantes valores de viscosidade podem mudar dependendo do produto de partida bruto. Os valores de viscosidade apropriados para uso dentro do escopo da presente invenção podem variar entre 150 e 800 mPa.s.

[00030] Além disso, o processo de purificação provê uma notável redução de impurezas de proteína presentes no material de partida. Xiloglicanos livres de impurezas proteínas são necessários quando sítios de mucosa são particularmente sensíveis a irritações. Por outro lado, administração à cavidade oral pode disparar reações anafiláticas. Por

esta razão, de acordo com a invenção um limite superior de absorbância de UV em 280 nm, que é uma medida indireta de proteínas residuais, foi introduzido. Os xiloglicanos purificados apropriados para a invenção devem ter um valor de absorção em 280 nm menor que 0,5 unidades abs quando medida em uma solução aquosa 2% em peso na temperatura de 25°C.

[00031] A figura 1 reporta o perfil de muco-adesividade de formulações contendo o xiloglicano purificado em crescentes concentrações de glicerol, de acordo com dados da tabela 2 de exemplo 3. Tal perfil mostra o efeito sinérgico de glicerol e xiloglicano em aumento de muco-adesividade.

[00032] A figura 2 mostra que o aumento em muco-adesividade não é relacionado a valores de viscosidade das respectivas soluções, de acordo com os dados da tabela 2 de exemplo 3.

[00033] Finalmente, a tabela 2 de exemplo 3 mostra que significantes níveis de muco-adesividade são assegurados também em baixos valores de viscosidade, por exemplo, em valores menores que 30 mPa.s.

[00034] As últimas considerações são particularmente relevantes em vista das aplicações consideradas para a presente invenção. Como uma questão de fato, após administração sobre a mucosa, preparações tópicas podem ser submetidas a dois fenômenos ambos tendo um impacto potencialmente negativo sobre muco-adesividade: de fato próximo de superfície de mucosa, a ação combinada de temperatura e fluidos fisiológicos induzirá uma redução de viscosidade e um efeito de diluição sobre a preparação. Ao contrário, a preparação de xiloglicano - glicerol da invenção, mantém muco - adesividade em baixas concentrações e em um nível não-relacionado a viscosidade.

[00035] De acordo com a invenção, a adição de glicerol em concentrações entre 10% e 70% em peso a soluções de xiloglicano purificados em uma concentração entre 0,05% e 5% em peso provê uma liberação

controlada de fármacos em uma maneira diretamente relacionada ao teor de glicerol e não-relacionada à viscosidade da solução final.

[00036] A liberação controlada de fármaco a partir de soluções, preparadas como descrito no Exemplo 2 e reportado na Tabela 1, foi demonstrada através de medição de liberação de fármaco através de célula Franz sobre o tempo.

[00037] A propriedade de liberação controlada combinada com a propriedade muco - adesiva provê a liberação prolongada, constante, do ingrediente ativo no sítio de ação, como reportado na Tabela 3 para diclofenaco.

[00038] A formulação contendo xiloglicano e glicerol da invenção, foi avaliada para segurança: os resultados obtidos, reportados em Exemplos 11, 12, 13, provam boa tolerabilidade local, ausência de propriedades de sensibilização e citotoxidez.

[00039] A eficácia e segurança da combinação da presente invenção também são mostradas através de estudo clínico reportado em Exemplo 10, onde o uso de um dispositivo médico em forma de óvulo vaginal proporcionou bons resultados no tratamento de dispareunia devido a secura vaginal.

[00040] A particular muco-adesividade junto com as propriedades de liberação controlada dos produtos da invenção é uma característica determinante também para a preparação de formas farmacêuticas inovadoras para liberação de fármaco. As vantagens estão ligadas à possibilidade de manter o ingrediente ativo farmacêutico no sítio de ação por maiores tempos, aumentando a biodisponibilidade de fármaco. Além disso, o prolongado tempo de permanência, combinado com a liberação controlada de fármaco, permite diminuição de frequência de administração. Tais propriedades podem ser úteis para a administração de fármacos para membranas de mucosas oral, nasal e vaginal.

[00041] A presente invenção também refere-se a dispositivos médicos e preparações farmacêuticas contendo, em adição a ingredientes ativos farmacêuticos e excipientes, 0,05% a 5% em peso de polímero natural purificado tendo estrutura xiloglicano e 10% a 70% em peso de glicerol.

[00042] De acordo com a presente invenção, princípios ativos preferidos são selecionados de agentes antiinflamatórios, como diclofenaco e benzidamina, hormônios como progesterona e calcitonina. Formas de formulações preferidas são óvulos, géis, lavagens e espargimentos.

[00043] Exemplos de preparações farmacêuticas de acordo com a invenção são espargimentos orofaríngeais contendo diclofenaco sódico, um gel vaginal contendo progesterona, uma lavagem vaginal contendo cloridrato de benzidamina e um espargimento nasal contendo calcitonina.

[00044] Exemplos de dispositivos médicos de acordo com a invenção são óvulos vaginais tendo propriedades hidratantes e um espargimento orofaríngeal tendo propriedades amaciantes.

[00045] Os ditos dispositivos médicos e preparações farmacêuticas são descritos em mais detalhes nos exemplos que se seguem.

Exemplo 1

Preparação de um Xiloglicano Purificado

[00046] É preparada uma suspensão através de adição de 200 mL de água destilada fria a 20 g de Glyloid 3S (Dainippon) sob forma pulverizada. A suspensão é vertida em 800 mL de água destilada em ebulição e a solução é mantida sob ebulição por 20 minutos sob agitação magnética. A resultante solução é deixada em repouso por 12 horas, então centrifugada em 5000 rpm por 20 minutos. O sobrenadante é filtrado através de um filtro de polipropileno de 6 μm e a resultante solução é ainda centrifugada em 15000 rpm por 30 minutos. Então a solução é esterilizada através de um filtro de polipropileno de 0,22 μm . Finalmente,

a resultante solução é liofilizada obtendo-se 14 g de preparação de xiloglicano purificado.

[00047] A viscosidade do produto purificado na concentração de 2% em peso em uma solução aquosa é 229 mPa.s, medida na temperatura de 25°C em uma "taxa de cisalhamento" de 200 s⁻¹ e em um tempo de repouso de 15 minutos.

[00048] A absorbância de uma solução aquosa de 2% em peso na temperatura de 25°C, medida em 280 nm, é de 0,2 unidade abs.

Exemplo 2

Preparação de Soluções Contendo Diclofenaco Sódico

[00049] Metil para oxibenzoato de sódio é dissolvido em água na temperatura de 70°C, então fosfonato dissódio mono-básico, diclofenaco sódico e glicerol são adicionados à solução resfriada. A solução é mantida sob agitação até completa dissolução.

[00050] Xiloglicano purificado é então adicionado e a solução é mantida sob agitação por 8 horas até completo intumescimento, então é levada para 100 mL com água.

[00051] As composições de diclofenaco sódico são reportadas na Tabela 1.

Tabela 1

Componentes	Solução 1	Solução 2	Solução 3	Solução 4
Diclofenaco sódico (% peso/peso)	0,08	0,08	0,08	0,08
Xiloglicano purificado (% peso/peso)	0	0,4	0,4	0,4
Glicerol (% peso/peso)	30	0	10	30
Metil para oxibenzoato de sódio (% peso/peso)	0,15	0,15	0,15	0,15
Fosfato monobásico de dissódio (% peso/peso)	0,22	0,22	0,22	0,22
Água deionizada para 100 mL				

Exemplo 3

Medição de Viscosidade e Muco-adesividade de Soluções de Diclofenaco Sódico

[00052] A viscosidade de soluções de diclofenaco sódico preparadas de acordo com o Exemplo 2 foi medida usando um reostato tendo uma geometria de medida com uma placa de cone C 60/1, uma 'taxas de cisalhamento' de 200 s^{-1} e um tempo de descanso de 3 minutos.

[00053] A medição in vitro da muco-adesividade das soluções preparadas de acordo com o Exemplo 2 foi realizada com o processo de plano inclinado com o descrito por Sandri G. et al. (J. Pharm. Pharmacol., 56, 1083-1090, 2004). O teste é realizado através de deslizamento de amostra sobre um suporte inerte inclinado coberto com uma camada de mucina suína gástrica. A absorção sobre a camada de mucina é avaliada com referência à absorção da mesma amostra sobre o suporte inerte inclinado não-coberto.

[00054] 500 mg de cada amostra das soluções reportadas na Tabela 1 contendo o xiloglicano purificado são colocados sobre o ponto superior do plano inclinado em 60° e a porção de mistura deslizando sobre o plano em um tempo de 2 minutos é coletada e medida através de pesagem.

[00055] Os valores de viscosidade e muco-adesividade das soluções de diclofenaco sódico descritas no Exemplo 2 são reportados na Tabela 2.

Tabela 2

Soluções	Viscosidade (mPa.s)	% de adesividade a suporte inerte	% de adesividade a mucina
1	n.d.	4,3	18,0
2	7,86	14,0	28,0
3	11,32	17,8	60,0
4	28,83	18,8	58,2

Exemplo 4

Avaliação de Propriedades de Liberação Controlada de uma Solução de

Diclofenaco Sódico

[00056] As propriedades de liberação controlada de uma solução contendo diclofenaco sódico preparado de acordo com o Exemplo 2, foram avaliadas medindo a capacidade de lavagem das soluções viscosas sobre célula Franz.

[00057] As soluções, no equipamento com termostato a 37°C, foram lavadas com tampão fosfato de pH 7,4 e a quantidade de ingrediente ativo liberada foi medida após 1, 2, 3 e 4 horas. A porcentagem sobre a quantidade total de diclofenaco sódico liberada é reportada na Tabela 3.

Tabela 3

Tempo (horas)	% de diclofenaco sódico em Solução 2	% de diclofenaco sódico em Solução 3	% de diclofenaco sódico em Solução 4
1	31,6	26,7	6,4
2	46,4	35,5	14,02
3	48,1	38,0	24,8
4	52,7	38,0	28,8

Exemplo 5

Preparação de um Óvulo Contendo Xiloglicano Purificado tendo Propriedades Hidratantes

[00058] Extrato crio-desidratado de Aloe barbadensis, gelatina de peixe, metil p-hidroxibenzoato de sódio, etil p-hidroxibenzoato de sódio e propil p-hidroxibenzoato de sódio são solubilizados a 70°C em 15 mL de água. Após completa solubilização, a solução é resfriada para 25°C e o xiloglicano purificado é adicionado. A solução é mantida sob agitação por cerca de 8 horas e após completo intumescimento é levada para a temperatura de 45°C e glicerol é adicionado.

[00059] Após homogeneização por mistura, água deionizada é adicionada para 30 gramas de peso total e o produto é distribuído em 10 moldes.

[00060] As quantidades de cada componente para a preparação de

10 óvulos são reportadas na Tabela 4.

Tabela 4

Componente	Peso
Xiloglicano	300 mg
Aloe barbadensis	300 mg
Gelatina de peixe	600 mg
Glicerol	10,5 g
Metil p-hidroxibenzoato de sódio	9,43 mg
Metil p-hidroxibenzoato de sódio	4,2 mg
Propil p-hidroxibenzoato de sódio	4,81 mg
Água deionizada para 30 gramas	

Exemplo 6

Preparação de um Gel Vaginal Contendo Progesterona

[00061] Para hidroxibenzoato de metila é adicionado a água a 70°C. Após completa solubilização e resfriamento da solução, glicerídeos de óleo de palma hidrogenado contendo a progesterona previamente solubilizada são adicionados. Após mistura completa, xiloglicano purificado é adicionado e a mistura é mantida sob agitação por 8 horas até completo intumescimento do polímero. Por último glicerol é adicionado e a solução final é agitada.

[00062] As quantidades dos vários componentes para a preparação do gel vaginal são reportadas na Tabela 5.

Tabela 5

Componente	Peso
Xiloglicano	1 g
Progesterona	8 g
Glicerol	30 g
Glicerídeos de palma hidrogenado	5 g
Metil para hidroxibenzoato de sódio	0,15 g
Água deionizada para 56 gramas	

Exemplo 7

Preparação de uma Lavagem Vaginal contendo Cloridrato de Benzidamina

[00063] p-tolueno sulfonato de trimetil cetil amônio, fragrância de rosa e cloridrato de benzidamina são solubilizados em água. Xiloglicano purificado é adicionado após completa solubilização e a solução é mantida sob agitação por 8 horas até completo intumescimento do polímero. Glicerol é adicionado e a solução final é misturada até completa homogeneização.

[00064] As quantidades dos vários componentes são reportadas na Tabela 6.

Tabela 6

Componente	Peso
Xiloglicano	1 g
Cloridrato de benzidamina	100 mg
Glicerol	30 g
p-tolueno sulfonato de trimetil amônio	5 g
Fragrância de rosa	100 mg
Água deionizada para 64 gramas	

Exemplo 8

Preparação de um Spray Nasal contendo Calcitonina

[00065] Cloreto de sódio, ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio diidratado e ácido clorídrico são adicionados a 65 mL de água. A mistura é mantida sob agitação até completa dissolução e então 10 mL de água contendo a calcitonina previamente solubilizada são adicionados. O xiloglicano purificado é adicionado, mantendo agitação por 8 horas até completo intumescimento do polímero. Então glicerol é adicionado, a solução é misturada e água é adicionada para o peso necessário.

[00066] As quantidades dos vários componentes são reportadas na Tabela 7.

Tabela 7

Componente	Peso
Xiloglicano	400 mg
Calcitonina	100 000 IU
Ácido clorídrico 0,1 N	0,15 mg
Cloreto de sódio	9 g
Citrato de sódio diidratado	58 mg
Ácido cítrico monohidratado	58 mg
Glicerol	15 g
Água deionizada para 100 gramas	

Exemplo 9

Preparação de um Spray Orofaringeal contendo Extratos Naturais

[00067] Os extratos naturais, sorbato de potássio e fosfato de sódio monobásico monohidratado são adicionados a 65 mL de água. O xiloglicano purificado é adicionado, mantendo agitação por 8 horas até completa dissolução. Então água é adicionada para o volume necessário.

[00068] As quantidades dos vários componentes são reportadas na tabela 8.

Tabela 8

Componente	Peso
Xiloglicano	400 mg
Extrato seco de erysimum	300 mg
Extrato seco de Althea	200 mg
Extrato seco de Noni	300 mg
Fosfato de sódio monobásico monohidratado	220 mg
Sorbato de potássio	100 mg
Glicerol	30 g
Água deionizada para 100 gramas	

Exemplo 10

Avaliação da Eficácia e Tolerabilidade de Óvulos contendo Xiloglicano Purificado sobre Voluntários

[00069] A eficácia e segurança de óvulos preparados de acordo com

o Exemplo 4 foram avaliados no tratamento da dispareunia causada por secura vaginal em mulheres em menopausa não recebendo terapia hormonal de substituição.

[00070] A meta do estudo aberto foi avaliar a eficácia de tratamento com os óvulos de Exemplo 4 na redução de efeitos colaterais, como dispareunia, queimação e coceira vulvar, ligados à secura vaginal.

[00071] 8 mulheres com idades entre 45 e 65 anos na menopausa por quase 3 anos e sem infecções vaginais ativas foram registrada no estudo. O esquema de tratamento previu a administração do óvulo via vaginal duas vezes por dia por um período de 8 dias.

[00072] O ponto final clínico foi avaliado através de uso de uma escala de escore entre 0 (sintomatologia ausente) e 5 (sintomatologia muito intensa).

[00073] Todos os pacientes completaram o tratamento. A fármaco resultou bem tolerada e eficaz em nível local e sistêmico, como mostrado na Tabela 9. Nenhuma reação colateral foi observada.

Tabela 9

Paciente (Nº.)	Dispareunia		Queimação Vulvar		Coceira Vulvar	
	Basal	Fim de Terapia	Basal	Fim de Terapia	Basal	Fim de Terapia
1	4	1	5	3	3	1
2	4	2	4	2	2	0
3	5	2	4	1	2	0
4	3	0	4	0	2	0
5	4	1	4	1	1	1
6	2	0	3	0	2	0
7	3	0	2	0	3	1
8	3	1	3	0	3	0
Média	3,50	0,88	3,63	0,88	2,25	0,38

Exemplo 11

Estudo de Tolerância Local de uma Preparação contendo Xiloglicano e Glicerol

[00074] Os efeitos locais do spray orofaríngeo de Exemplo 9, sobre membranas de mucosa de cavidade oral foram determinados através de exame de mudanças de tecido local após repetida colocação do item teste na bolsa de bochecha do hamster Sírio, por um período de 7 dias.

[00075] Um grupo constituído de 5 animais machos e 5 animais fêmeas, foi tratado diariamente com a preparação médica em uma dose de 0,5 mL para cada animal para um total de 3 vezes no mesmo dia com 2 horas de intervalo, para render uma dosagem diária total de 1,5 mL para cada animal.

[00076] Animais de grupo controle foram tratados com água estéril pelo mesmo período de tempo. Nenhuma indicação de um efeito sistêmico do teste foi observada durante o período de tratamento. Uma leve irritação de mucosa foi observada em animais tratados com a preparação médica aproximadamente 1 hora após a última aplicação e nenhuma reação foi observada 24 horas depois, assim provendo a boa tolerabilidade nas membranas de mucosa de cavidade oral de hamster.

Exemplo 12

Estudo de Sensibilização Dérmica Retardada de uma Preparação contendo Xiloglicano e Glicerol

[00077] Um modelo de porquinho da Índia, com o teste de Magnusson and Klingman (J. Invest. Dermatol., 268-276, 1969) foi usado para induzir e elicitar sensibilização dérmica retardada. Para induzir sensibilização, um grupo teste de 20 animais e um grupo controle de 10 animais foram injetados intradermicamente com uma emulsão de adjuvante completo de Freund, (sítios anteriores), o item teste não-diluído (sítios médios) e o item teste em uma concentração de 50% em uma emulsão de adjuvante completo de Freund (sítios posteriores). Uma semana depois esta aplicação foi reforçada por uma aplicação tópica do item teste em 100% sobre os sítios de injeção. Animais de grupo controle foram tratados com água estéril pelo mesmo período de tempo.

Duas semanas após o segundo estágio de indução, todos os animais foram desafiados por aplicação tópica de ambos veículos.

[00078] No final do estudo nenhuma resposta foi visível em qualquer animal dos grupos teste ou controle e nenhuma reação para o veículo sozinho foi observada em qualquer animal.

Exemplo 13

Ensaio de Toxidez de Célula de uma Solução contendo Xiloglicano e Glicerol

[00079] A citotoxidez in vitro de uma solução contendo xiloglicano e glicerol foi avaliada sobre células BALB/C3T3 e medição de tomada de vermelho neutro para toxidez celular foi realizada sobre culturas de células BALB/C3T3 tratadas com diferentes concentrações do item teste e no fim do tratamento, as culturas foram examinadas de modo a avaliar-se mudanças na morfologia das células devido a efeitos de toxidez do item teste. Controles negativo e positivo foram incluídos no experimento.

[00080] O item teste foi solubilizado em meio de cultura e concentrações usadas foram 39,1; 78,1; 156; 313; 625; 1250; 2500 e 5000 microgramas/mililitro. Citotoxidez foi analisada após 24 horas de tempo de tratamento. Nenhuma mudança na morfologia das células e nenhuma redução relevante em tomada de vermelho neutro foi observada após tratamento com o item teste em qualquer experimento em qualquer concentração testada.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulações muco-adesivas apropriadas para a aplicação a membranas de mucosas humanas, caracterizadas pelo fato de que compreendem combinações de um polímero natural purificado tendo estrutura xiloglicano em solução aquosa em concentrações entre 0,05% e 5% em peso e glicerol em concentrações entre 10% e 70% em peso.

2. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que o polímero natural purificado tendo estrutura xiloglicano tem viscosidade entre 150 mPa.s e 800 mPa.s na temperatura de 25°C operando com uma taxa de cisalhamento de 200 s⁻¹ e um tempo de repouso de 15 minutos e um valor de absorbância em 280 nm menor que 0,5 unidade abs em uma solução aquosa 2% em peso na temperatura de 25°C.

3. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizadas pelo fato de que as membranas de mucosas humanas são as membranas de mucosas nasal, orofaríngea e vaginal.

4. Formulações muco-adesivas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizadas pelo fato de que podem conter ingredientes farmacêuticos ativos e excipientes apropriados para preparações farmacêuticas e dispositivos médicos.

5. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 4, caracterizadas pelo fato de estarem na forma de formulações de liberação controlada.

6. Formulações muco-adesivas de liberação controlada de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelo fato de que a liberação controlada é provida através de ajuste da porcentagem de glicerol na solução de xiloglicano.

7. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 4, caracterizadas pelo fato de que o ingrediente

farmacêutico ativo é selecionado de antibióticos, antimicóticos, antiprotozoários, antivirais, antiinflamatórios, antissépticos, quimioterápicos, analgésicos, antissépticos, mucolíticos, antitussígenos, descongestionantes, agentes de regulação e absorção de cálcio, hormônios e vacinas.

8. Formulações muco-adesivas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizadas pelo fato de que estão na forma de soluções, géis, óvulos, sprays, enxaguatório bucal, cremes, pomadas, unguentos e produtos para enxágue.

9. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de estarem na forma de um spray orofaríngeo contendo uma formulação muco-adesiva como definida na reivindicação 1 ou 2 juntamente com diclofenaco ácido ou seus sais.

10. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de estarem na forma de um gel vaginal contendo uma formulação muco-adesiva como definida na reivindicação 1 ou 2 juntamente com progesterona.

11. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de estarem na forma de um produto vaginal para enxágue contendo uma formulação muco-adesiva como definida na reivindicação 1 ou 2 juntamente com cloridrato de benzidamina.

12. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de estarem na forma de um spray oral contendo uma formulação muco-adesiva como definida na reivindicação 1 ou 2 juntamente com cloridrato de benzidamina.

13. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de estarem na forma de um spray nasal contendo uma formulação muco-adesiva como definida na

reivindicação 1 ou 2 juntamente com calcitonina.

14. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de estarem na forma de um óvulo vaginal tendo atividade umectante contendo uma formulação muco-adesiva como definida na reivindicação 1 ou 2 juntamente com excipientes.

15. Formulações muco-adesivas de acordo com a reivindicação 8, caracterizadas pelo fato de estarem na forma de um spray orofaríngeo tendo atividade emoliente contendo uma formulação muco-adesiva como definida na reivindicação 1 ou 2 juntamente com excipientes.

16. Processo para a purificação de um polímero natural tendo estrutura xiloglicano, caracterizado pelo fato de que consiste em suspender de 0,5% a 5% em peso de um extrato de xiloglicano bruto em um volume de água destilada fria, verter a suspensão obtida em um volume quatro vezes maior de água destilada em ebulição, manter sob ebulição e agitar por 15 a 30 minutos, deixar em repouso por um tempo entre 10 e 20 horas, centrifugar em 4000-8000 rpm por um tempo entre 15 e 30 minutos, filtrar o sobrenadante através de um filtro de polipropileno de 6 μm , ainda centrifugar o filtrado em 12000-18000 rpm por um tempo entre 30 e 60 minutos e esterilizar o filtrado através de um filtro de polipropileno de 0,22 μm ou em autoclave a 121°C por um tempo entre 20 e 40 minutos.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o extrato de xiloglicano bruto é um extrato de sementes de tamarindo (*Tamarindus indica*).

18. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o extrato bruto de xiloglicano é um extrato de *Detarium senegalense* J.Gmelin.

19. Processo de acordo com a reivindicação 16,

caracterizado pelo fato de que o extrato bruto de xiloglicano é um extrato de *Afzelia africana*.

1/2

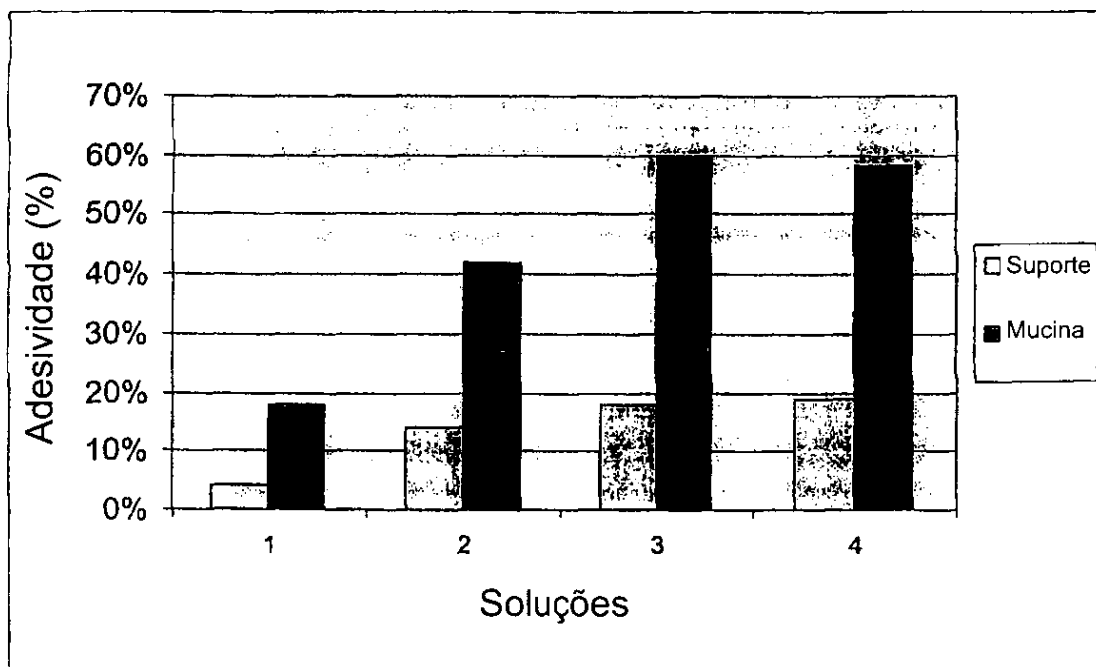


FIG 1

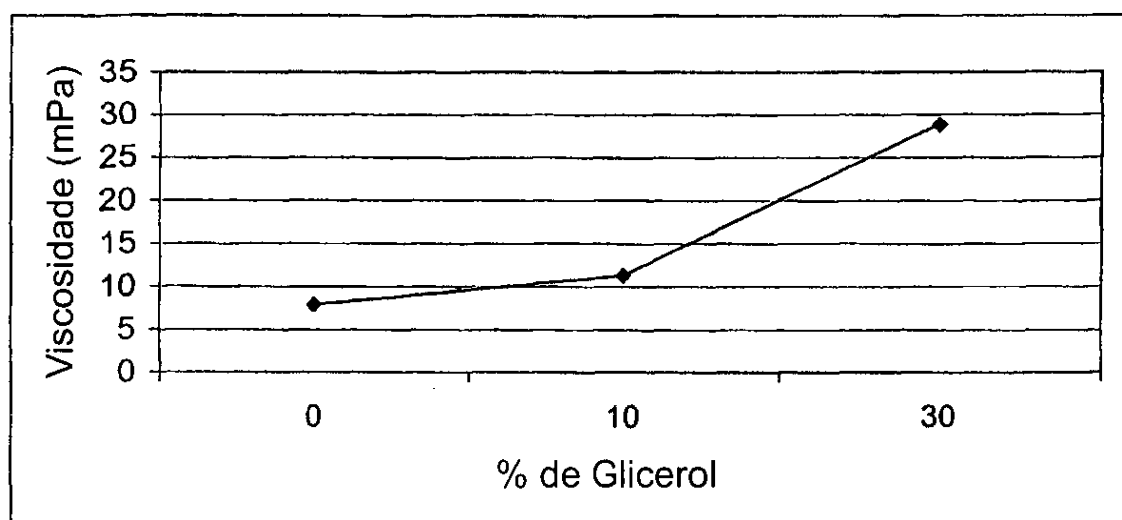


FIG 2