



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

(21) **PI0900639-7 A2**

(22) Data de Depósito: 13/02/2009
(43) Data da Publicação: 03/11/2010
(RPI 2078)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/716
A61P 11/00

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DESTA PARA TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO TRATO RESPIRATÓRIO**

(73) Titular(es): Hebron Farmacêutica - Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação Tecnológica Ltda.

(72) Inventor(es): Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DESTA PARA TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO TRATO RESPIRATÓRIO. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo, como substância ativa, uma poliglucosilose provida de ampla atividade imunológica. Um segundo objetivo da presente concretização compreende o uso da referida composição farmacêutica, para a preparação de um medicamento eficaz no tratamento e/ou prevenção das doenças do trato respiratório, em particular a asma, por meio da administração do referido medicamento por via parenteral. E ainda, uma terceira concretização da invenção envolve o uso da composição da invenção como tratamento adjuvante da ação terapêutica da imunoterapia de alérgico específica.



COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DESTA PARA TRATAMENTO E/OU
PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO TRATO RESPIRATÓRIO

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo, como substância ativa, um polissacarídeo de ampla atividade imunológica proveniente de um componente estrutural da parede celular de um microorganismo. Outro objetivo da presente invenção
10 compreende o uso da referida composição farmacêutica como um medicamento eficaz no tratamento e/ou prevenção das doenças do trato respiratório, em particular a asma.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

15 Atualmente, as doenças crônicas, tais como doença cardíaca, acidente vascular cerebral, câncer, doenças respiratórias crônicas e diabetes, causam 60% do total de mortes no mundo.

20 Em relação às doenças respiratórias, em particular a asma, esta é endêmica nos países desenvolvidos e vem se tornando epidêmica nos países em desenvolvimento.

25 A asma é uma reação das vias aéreas a uma lesão causada por diferentes agentes, ou seja, trata-se de um distúrbio inflamatório crônico dos condutos de ar nos pulmões.

30 A inflamação dos brônquios pode estar associada a uma pré-disposição genética do indivíduo, porém a sua

potencialização é ocasionada quando há uma hiperatividade das vias aéreas como resposta a um agente causal, fator desencadeante da doença, dentre os quais, podem-se citar infecções virais, exercício físico e exposição a diferentes alérgenos.

10 A mucosa respiratória, uma vez agredida pelo agente causal, envia um sinal para a medula óssea para que esta produza células especiais de defesa. A medula interpreta esse sinal como se o aparelho respiratório estivesse sendo invadido por parasitas e manda células especiais, que provocarão um processo inflamatório nas vias aéreas (brônquios).

15 O processo inflamatório é o responsável pelos sintomas que caracterizam a asma, a saber: episódios de ofegação, chiado, falta de ar, sensação de opressão torácica e tosse.

20 O referido processo inflamatório pode, ainda, ocasionar edema da parede interna dos brônquios e diminuição da luz, dificultando a passagem do ar e, dessa forma, os músculos que circundam os brônquios ficam hipersensíveis, contraindo-se a qualquer estímulo.

25 Embora a incidência de asma seja mais freqüente em crianças, a asma é uma doença que pode afetar pessoas de todas as idades, culturas e localizações geográficas.

30 Os conhecimentos iniciais sobre a doença eram restritos, mas com os avanços nas pesquisas na área médica,

especificamente nas últimas décadas, passou-se a conhecer melhor as suas causas e os mecanismos envolvidos. Dessa forma, foi possível propiciar a aplicação de novas técnicas terapêuticas, assim como, o desenvolvimento de novos 5 medicamentos. No entanto, apesar de todo o avanço tecnológico, a asma ainda hoje é, por vezes, uma doença grave e potencialmente fatal.

Embora não haja cura para a asma, ela é uma doença que 10 pode ser controlada, permitindo que a maioria dos indivíduos acometidos pela doença leve uma vida produtiva e ativa.

O tratamento atual da asma tem como alvo principal o 15 alívio dos sintomas e redução da inflamação brônquica. Embora em alguns casos, o dano epitelial secundário à persistência de eosinófilos mantenha o processo inflamatório, reduzindo a resposta à corticoterapia. Nesse intuito, há um interesse crescente na pesquisa para 20 desenvolvimento de novos tratamentos dirigidos à inflamação, em especial, aos tratamentos com propriedade imunomoduladoras.

Os tratamentos com propriedades imunomoduladoras 25 compreendem uma estratégia terapêutica que possa alterar a história natural e a progressão da asma, fato este que pode ser alcançado por meio do uso de drogas moduladoras do sistema imune.

Nos estágios iniciais do desvio imune, o perfil de citocinas pode ser redirecionado, suprimindo a resposta Th2, por aumentar a resposta Th1. Logo, acredita-se que o uso de drogas moduladoras do sistema imune seria mais
5 indicado no estágio inicial da asma, antes da ocorrência de qualquer mudança estrutural ou funcional pulmonar.

Uma alternativa de tratamento para o controle da asma em indivíduos acometidos, e preservando as propriedades
10 imunomoduladoras, consiste no uso de moléculas de açúcares (polissacarídeos), encontrados em determinadas plantas ou, ainda, em microorganismos.

Particularmente, o polissacarídeo que pode ser
15 utilizado com bom potencial no tratamento da asma é um biopolímero de D-glucose, especificamente, a beta-glucana (β -glucana), a qual consiste em um dos principais compostos bioativos presentes em fungos e leveduras. Tal composto é capaz de estimular o sistema imune e aumentar, em um curto
20 espaço de tempo, as defesas naturais, de modo a favorecer a resistência do indivíduo a algumas doenças.

A estrutura da beta-glucana compreende extensas cadeias que podem ser ramificadas ou não, providas de
25 ligações com moléculas de glicose, e forma helicoidal.

Genericamente, o mecanismo de ação imunológica da beta-glucana está diretamente relacionado à ativação de leucócitos, estimulação da atividade fagocítica, citotóxica
30 e antimicrobiana, incluindo a produção de oxigênio reativo

e intermediários nitrogenados, promovendo, então, a criação de um sistema de defesa contra vírus, bactérias, fungos e parasitas (antiinfectivo). A beta-glucana pode, ainda, estimular a produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas como as interleucinas IL-8, IL-1 β , IL-6 e interferon, TNF- α , além de induzir uma série de respostas imunes não específicas.

10 O uso da glucana para o tratamento do controle da asma, assim como no tratamento de doenças alérgicas de uma maneira geral, é discutido na literatura devido à sua característica imunomoduladora.

15 O documento WO 2008102151 refere-se a um método de tratamento de asma e doenças relacionadas à função pulmonar anormal em animais, compreendendo o uso de uma beta- (1, 3)-D-glucana com uma ou mais cadeias laterais beta-(1,3) ligadas a ela, solúvel, por meio da administração em dose única, por via oral, de uma quantidade elevada de uma beta-
20 (1,3)-glucana. Embora tal documento refira-se a um método de tratamento de asma e doenças relacionadas à função pulmonar, por meio do uso de uma beta-glucana, o referido documento não se refere à aplicação do método a humanos, tampouco menciona uma avaliação efetiva da ação do
25 medicamento na imunomodulação do estado alérgico, bem como seus possíveis eventos adversos. E ainda, os especialistas na técnica podem comprovar os riscos relacionados com a administração em humanos de uma única dose em quantidade elevada de um imunomodulador, o que levaria um técnico no
30 assunto, a priori, a não utilizar a técnica revelada para o

tratamento da asma e doenças relacionadas à função pulmonar em humanos.

O documento EP 0759089 refere-se a um processo de
5 obtenção de beta-(1-6)-glucanase, assim como o uso do
produto obtido no tratamento de glucana de células de
levedura, especialmente a partir da levedura *Saccharomyces
cerevisiae*. Adicionalmente, o produto obtido é adequado
para ser utilizado no aumento da estimulação do sistema
10 imunológico animal. Entretanto, não é previsto ou sugerido,
no referido documento, o uso da beta-(1-6)-glucanase no
tratamento de asma e doenças alérgicas.

É revelada no documento DE10109798 uma composição
15 compreendendo uma mistura de beta-glucanos, vitaminas
selecionadas e metais, assim como, o seu uso como aditivo
alimentar ou como um medicamento para o tratamento,
prevenção de asma e outras doenças. É possível notar que a
composição revelada é uma associação de substâncias
20 complexas que, embora utilizada com a finalidade de
auxiliar no tratamento e prevenção da asma, é administrada
como um aditivo alimentar, distanciando-se da matéria a ser
reivindicada no presente pedido de patente.

O documento US2007066563 descreve um método de
25 preparação de um hidrogel de glucana insolúvel, a partir de
fungos e por meio da desproteinação alcalina e posterior
eliminação dos componentes solúveis em água. O referido
hidrogel apresenta atividade antibacteriana e
30 imunoestimulante e pode ser utilizado para preparação de

cosméticos, produtos farmacêuticos e alimentares. Particularmente, o microorganismo utilizado no referido documento foi o cogumelo *Pleurotus ostreatus*. Embora a glucana utilizada seja uma glucana insolúvel, não é
5 previsto ao longo do referido documento, o seu uso como produto farmacêutico para tratamento, prevenção ou cura da asma.

Em relação à literatura científica relacionada ao
10 assunto, a discussão é baseada no uso de glucanas solúveis administradas por via oral e/ou via aérea, para alívio dos sintomas alérgicos, indução da resposta imune relacionada a doenças respiratórias, dentre outras finalidades. Existe, ainda, uma linha de pesquisa direcionada para o uso da
15 glucana solúvel, sendo administrada por meio de injeção intratraqueal. Entretanto, tal pesquisa ainda está em estágio preliminar, com testes sendo realizados em cobaias animais, e não há resultados que comprovem a eficácia do uso da glucana solúvel por meio da administração
20 intratraqueal em humanos, uma vez que esse tipo de administração seria um método inadequado à prática clínica.

Embora o estado da técnica discorra sobre o assunto, os especialistas na técnica ainda apontam aspectos carentes
25 de soluções efetivas, tais como, a falta de medicamentos eficazes para o tratamento da asma, efeito pouco potente da administração da glucana por via oral, efeitos colaterais associados à administração de doses únicas elevadas da glucana, carência da manutenção de efeito do medicamento
30 utilizado após a sua suspensão, dificuldades no cumprimento

de prescrições dos medicamentos para doenças crônicas de uso diário, dentre outros.

Adicionalmente, percebe-se ainda uma carência da técnica relacionada ao uso da glucana em sua forma insolúvel, para o tratamento e/ou prevenção de doenças relacionadas ao trato respiratório, mais especificamente, a asma.

10 Nesse sentido, a presente invenção foi desenvolvida no intuito de provê a técnica quanto ao uso da glucana como um medicamento eficaz e de efeito prolongado, para tratamento e/ou prevenção das doenças relacionadas ao trato respiratório, particularmente a asma.

15

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo, como substância ativa, um polissacarídeo proveniente de um componente estrutural da parede celular de leveduras. Mais especificamente, a referida substância ativa consiste em uma poliglicose provida de ampla atividade imunológica.

25 Um segundo objetivo da presente concretização compreende o uso da referida composição farmacêutica, para a preparação de um medicamento potencialmente eficaz no tratamento e/ou prevenção das doenças do trato respiratório, em particular a asma, por meio da
30 administração do referido medicamento por via parenteral.

Ademais, o referido uso pode preservar a ação medicamentosa da composição por um período prolongado, mesmo após a suspensão do uso do medicamento, além de permitir que o período de uso prescrito possa ser otimizado, devido às
5 propriedades intrínsecas do medicamento.

Uma terceira concretização da invenção envolve o uso da composição da invenção como tratamento adjuvante da ação terapêutica da imunoterapia de alergênico específica. Mais
10 especificamente, a composição pode ser usada para a prevenção das doenças relacionadas ao trato respiratório, em especial a asma.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

15 A Figura 1 mostra o fluxograma dos pacientes submetidos ao uso da composição farmacêutica compreendendo glucana.

20 A Figura 2 mostra a representação gráfica do percentual de pacientes livres da queixa de dor local durante as 8 semanas em que houve aplicação da composição farmacêutica compreendendo glucana.

25 A Figura 3 mostra a representação gráfica do percentual de pacientes em que a palpação do local da injeção estava livre de qualquer nodulação, nas 8 semanas do estudo em que houve aplicação da composição farmacêutica compreendendo glucana.

A Figura 4 mostra a representação gráfica do percentual de pacientes livres da queixa de dor no corpo, durante as oito semanas em que houve aplicação da composição farmacêutica compreendendo glucana.

5

A Figura 5 mostra a representação gráfica do percentual de pacientes livres de febre, durante as oito semanas em que foi aplicada a composição farmacêutica compreendendo glucana.

10

A Figura 6 mostra a representação gráfica do percentual de pacientes sem apresentar queixas de cefaléia, durante as oito semanas em que foi administrada a composição farmacêutica compreendendo glucana.

15

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo, como substância ativa, um polissacarídeo proveniente de um componente estrutural da parede celular de um microorganismo, possuindo atividade farmacológica eficaz para o tratamento e/ou prevenção de doenças do trato respiratório, tais como a gripe, rinites alérgicas, sinusites, sangramentos nasais, bronquite, e em especial a asma.

25

O controle adequado dessas doenças, especificamente a rinite e a asma, evita que o paciente desenvolva um quadro clínico de dermatite atópica, episódio comum aos pacientes acometidos por infecções do trato respiratório.

30

Mais especificamente, a referida substância ativa consiste em uma poliglicose, tal como uma D-glucose, mais especificamente a beta-glucana insolúvel, e ainda mais especificamente, a beta-(1,3)-D-glucana, a qual é provida de uma ampla atividade imunológica devido ao fato de não estarem presentes nas células animais.

A referida glucana é extraída de microorganismos, tais como, leveduras das espécies *Agaricus brasiliensis*, *Lentinula edodes*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, entre outras. Entretanto, para a presente concretização, a glucana selecionada para uso foi preferencialmente isolada da levedura da espécie *Saccharomyces cerevisiae*, e apresenta como característica principal, uma atividade imunomoduladora, quando relacionada a doenças do trato respiratório, especificamente a asma.

A preparação da glucana para ser utilizada na composição farmacêutica ora desenvolvida, obedeceu às etapas estabelecidas por métodos usuais utilizados por aqueles com habilidade na técnica. Para a presente concretização, o método utilizado para a preparação da glucana foi o método descrito por Northcote, DH and Horne, RW - The chemical composition and structure of the yeast cell wall. Biochem J. 1952 May;51(2):232-6.

No intuito de melhor suportar a descrição detalhada da presente invenção, as etapas do processo de preparação da glucana serão aqui descritas:

5 **Fase 1** - Pesar a levedura *S. Cerevisiae*, colocando em um recipiente adequado, tal como um béquer;

10 **Fase 2** - Adicionar uma solução alcalina, tal como uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 3%, sob agitação, até se obter uma suspensão homogênea;

Fase 3 - Aquecer a suspensão acima por um período de cerca de 6 horas a aproximadamente 100 °C;

15

Fase 4 - Centrifugar a suspensão preferencialmente a 4000 rpm por cerca de 30 minutos;

Fase 5 - Decantar o sobrenadante;

20

Fase 6 - Adicionar ao precipitado solução de NaOH a 3% e aquecer em banho-maria a 100 °C por mais 3 horas;

25 **Fase 7** - Lavar por centrifugação a suspensão acima com água destilada até o sobrenadante ficar de coloração clara;

Fase 8 - Lavar o precipitado com etanol a 70% por pelo menos duas vezes;

30

Fase 9 - Reagir com ácido acético a aproximadamente 0.5N por cerca de 6 horas em estufa a aproximadamente 70 °C;

5 **Fase 10** - Lavar pelo menos três vezes com água destilada em centrífuga a 4000 rpm até o sobrenadante ficar de coloração clara e pH 7, para retirada do ácido;

Fase 11 - Diluir a suspensão em soro fisiológico (usado em injetáveis), cuja concentração será de 2,0 mg/mL;

10

Fase 12 - A solução acima será imediatamente acondicionada em recipiente adequado tal como, em garrafão de 20 litros com tampa de borracha, esterilizado por tindalização a cerca de 80 °C por uma hora por três dias consecutivos;

15

Fase 13 - Realizar testes de esterilização em meios de cultura padronizados;

20

Fase 14 - Material pronto para ser envasado em sala estéril;

25 A composição farmacêutica da presente concretização compreende uma quantidade efetivamente eficaz de beta-(1,3)-D-glucana associada a um veículo farmacêuticamente aceitável. O referido veículo é selecionado, dentre as substâncias que não apresentem efeito secundário, quando associado à glucana. Contudo, para uma modalidade preferida da presente invenção, os veículos farmacêuticamente aceitáveis para associação com a

glucana são, preferencialmente, intralípide, cloreto de sódio, fenol e água estéril.

A composição farmacêutica ora obtida é submetida a 5 ensaios microbiológicos para a sua caracterização. Dentre tais ensaios, são realizados: teste de esterilidade, análise da concentração do teor de glucana e análise da atividade biológica da glucana, a qual foi determinada pela capacidade desta de aumentar a ação fagocítica de 10 macrófagos em presença de hemácias sensibilizadas de carneiro.

Os resultados obtidos para os testes realizados mostraram que a composição farmacêutica, objeto da presente 15 concretização, apresenta-se preferencialmente na forma de uma suspensão, estéril, ligeiramente leitosa, com pH entre 6,0 e 7,0 e uma concentração do teor de glucana de aproximadamente 9 mg a 11 mg por 5ml. Preferencialmente, o teor de glucana é de 10mg/5mL.

20 Para a presente concretização, a dose de glucana, preferencialmente, a beta-(1,3)-D-glucana, administrada na composição farmacêutica está na faixa que varia entre cerca de 0,5 e 2mg. Preferencialmente, a concentração de glucana 25 utilizada na referida composição foi de cerca de 2mg.

O efeito da substância ativa da composição farmacêutica, ora objeto da presente concretização, é potencializado quando a composição é administrada por meio 30 da via parenteral, seja por meio de injeção ou infusão. A

via parenteral poderia ser selecionada dentre o grupo consistindo de aplicação intravenosa, intra-arterial, intramuscular, subcutânea, intradérmica, intra-óssea, e intratumoral.

5

Devido à presença da glucana, a ação do medicamento contendo tal substância ativa pode ser preservada por um período prolongado, mesmo após a suspensão do uso do medicamento, além do fato de que o período de uso prescrito pode ser otimizado devido às propriedades do medicamento.

10

O efeito potente da composição farmacêutica contendo glucana insolúvel, ora objeto da presente invenção, e utilizada como medicamento para o tratamento e/ou prevenção de doenças do trato respiratório, em especial a asma, pela administração injetável, preferencialmente por via intramuscular ou subcutânea da composição farmacêutica, é superior ao efeito dela, quando administrada por via oral.

15

20

Tal efeito se deve ao fato de que a glucana insolúvel injetável possui um amplo efeito imunomodulador, devido à presença de cadeias longas.

25

A característica de ação prolongada pode promover alterações fundamentais na forma como o organismo reage aos aeroalérgenos. Essas alterações constituem um aspecto diferencial da técnica relacionada, uma vez que atualmente os diversos medicamentos disponíveis carecem de qualquer manutenção de efeito após a sua suspensão.

30

As referidas alterações compreendem a promoção de uma ativação de macrófagos e de células dendríticas, resultando em uma maior produção de citocinas regulatórias e do tipo Th1, atuantes em doenças alérgicas, tal como a interleucina 5 IL-10.

O aumento da interleucina IL-10 no soro de pacientes que fizeram uso da medicação, compreendendo como substância ativa a glucana, permite inferir a possibilidade de uso do medicamento para atuar no tratamento de outras doenças alérgicas, como rinite alérgica e dermatite atópica, além, é claro, do uso para o tratamento da asma, especificamente.

Além de aumentar a produção de interleucina IL-10, especificamente, quando avaliado o potencial do uso da composição farmacêutica como medicamento eficaz para o tratamento da asma, tem-se como resultado uma redução estatisticamente significativa de episódios de chiado, e de tosse diurna e noturna dos pacientes, que são sintomas bastante significativos na asma.

Tendo em vista que cerca de 60% dos pacientes que utilizaram a composição farmacêutica, ora desenvolvida, apresentaram um aumento da produção de interleucina IL-10 no soro após um período de 8 semanas, pode-se constatar que a referida composição pode atuar também como um medicamento potente contra a rinite alérgica e a dermatite atópica.

O medicamento, ora objeto da presente invenção, apresenta ainda, como diferencial tecnológico, características relacionadas à sua prescrição.

5 Sabe-se que adolescentes, e escolares na pré-adolescência, apresentam dificuldades em cumprir prescrição de medicamentos para doenças crônicas de uso diário. Dessa forma, o uso do medicamento da presente invenção pode ser prescrito para administração em doses reduzidas e na
10 periodicidade de uma vez por semana ou até mesmo quinzenalmente.

Características adicionais, quanto ao uso da composição farmacêutica, envolvem prévia agitação antes da
15 aplicação, para que haja adequada homogeneização. Ademais, é importante que ocorra a troca de agulhas entre o ato de aspirar o conteúdo da ampola e a aplicação do medicamento no paciente. Preferencialmente a aplicação deve ser feita por via intramuscular profunda, além de se observar o
20 rodízio dos locais de aplicação.

Finalmente, é objeto da presente invenção o uso de uma composição farmacêutica contendo a glucana como substância ativa, como único medicamento para tratamento e/ou
25 prevenção das doenças alérgicas, em especial a asma. O referido medicamento age efetivamente na resposta imune Th1 do paciente às doenças alérgicas, em especial à asma, aumentando a produção de interleucina do tipo IL-10.

Para que a invenção possa ser melhor compreendida, a seguir será detalhada sob a forma de exemplos. Entretanto, os exemplos aqui descritos possuem caráter puramente ilustrativo, não se tornando formas limitativas da
5 invenção.

Exemplo 1: Seleção dos pacientes:

Para uma modalidade preferida da presente concretização, foi selecionado para uso da composição
10 farmacêutica para tratamento da asma, ora objeto da presente invenção, um grupo com cerca de 18 pacientes, na faixa etária de 6 a 12 anos de idade, portadores de asma persistente, leve ou moderada, com controle inadequado da doença, apesar do uso regular do tratamento correto
15 (corticosteróide inalado) por um período de 30 dias. O controle inadequado da doença é caracterizado pela avaliação de exacerbações do quadro clínico de asma seguida de necessidade de medicação de resgate.

20 Após a seleção dos pacientes, que poderiam vir a ser submetidos ao uso da composição farmacêutica contendo glucana, utilizada como medicamento, estes passaram por tratamento adequado e regular com o uso de cerca de 400mcg/diários de corticosteróide, durante um período de
25 30 dias, e foram seguidos de observação (período *run in*).

Ao término desse período, os pacientes foram reavaliados e os que não obtiveram controle dos sintomas da asma, após o uso adequado e regular do medicamento usual,

permaneceram sob observação para que fossem direcionados ao uso da composição farmacêutica compreendendo a glucana.

Os pacientes que permaneceram sob observação foram submetidos a exames complementares, tais como hemograma com plaquetas, transaminases, uréia, creatinina, aferição do pico de fluxo expiratório e outros, no intuito de se verificar se havia alguma anormalidade que os impedissem de utilizar a referida composição farmacêutica da invenção.

10

Após a etapa de averiguação de impedimentos clínicos, foi iniciado o período de tratamento para o grupo de pacientes apto ao uso da composição farmacêutica ora objeto da presente invenção.

15

Exemplo 2: Administração da composição farmacêutica com glucana.

20

Durante a referida etapa, os pacientes selecionados de acordo com o exemplo 1, continuaram a receber a medicação habitual para asma (corticosteróide), a fim de não interromper o tratamento já iniciado por questões éticas, além de uma dose da composição farmacêutica da invenção contendo glucana, durante um período de 60 dias. Cabe esclarecer que somente foram submetidos ao tratamento com a glucana os pacientes mencionados no exemplo 1, que não obtiveram controle dos sintomas da asma, após o uso adequado e regular de corticosteróide. Portanto, é claro que um controle dos sintomas da asma será devido única e exclusivamente ao uso da composição da invenção contendo

30

glucana.

Nos primeiros 30 dias de tratamento, os pacientes receberam cerca de 0,25mL (0,5mg) da composição farmacêutica compreendendo a glucana, por meio da via
5 subcutânea, uma vez por semana.

Cada aplicação semanal de glucana era realizada em um membro diferente, de modo que fosse também avaliada a ocorrência de efeitos colaterais locais, com vigilância maior para a ocorrência de abscesso, complicação que pode
10 surgir quando se utiliza a via parenteral.

Nos 30 dias finais de uso da composição farmacêutica, no grupo de pacientes selecionados, houve uma ampliação no intervalo entre as aplicações de glucana. Logo, cada
15 paciente passou a receber cerca de 0,25mL (0,5mg) de glucana por via subcutânea, a cada 15 dias.

Antes de cada aplicação da composição farmacêutica da invenção, o paciente era submetido a um exame clínico visual, a fim de se averiguar a presença de hiperemia, dor, nodulação ou abscesso no local da aplicação.
20

A literatura relata que a aplicação contínua de beta-(1,3)-D-glucana pode ocasionar febre, cefaléia, astenia, mialgia e hiperemia, dor, nodulação ou abscesso no local de aplicação. Dessa forma, a investigação de eventuais efeitos adversos passíveis de relação com o uso da glucana como medicamento foram constantemente avaliados, bem como,
25
30 qualquer outro sintoma eventual.

Adicionalmente, para afastar a ocorrência de broncoespasmo induzido pelo medicamento e monitorar o controle da asma, foram realizadas medidas de pico de fluxo 5 expiratório diariamente.

Para este grupo de pacientes, a glucana foi administrada por um período de 60 dias correntes, com seguimento por mais 30 dias após o término do uso da 10 medicação, no intuito de se avaliar os eventos adversos tardios, que a droga poderia ocasionar nos pacientes.

De uma maneira geral, a composição farmacêutica da invenção foi aplicada aos pacientes por meio da via 15 subcutânea, compreendendo cerca de 6(seis) aplicações em cada paciente. Ao todo foram cerca de 108 (cento e oito) aplicações.

De forma ilustrativa, o fluxo de pacientes durante o 20 estudo obedeceu ao esquema demonstrado no fluxograma, ora mostrado por meio da Figura 1.

Ao término dos 60 dias, o uso da composição farmacêutica compreendendo a glucana, foi suspenso e os 25 pacientes avaliados.

Exemplo 3: Avaliação clínica dos pacientes após o uso da composição farmacêutica contendo glucana.

A avaliação do uso da referida composição farmacêutica para o tratamento da asma foi focada na busca de eventos adversos, especificamente na procura de forma ativa de sintomas, dentre os quais, dor no local da aplicação do medicamento, nodulação, abscesso, dor no corpo, febre e cefaléia.

Em relação à dor no local da aplicação, o resultado da avaliação é mostrado na Figura 2. Nota-se uma sazonalidade na curva do gráfico. Sempre no primeiro dia da semana, dia em que é aplicada a injeção, o percentual de pacientes livres de dor local apresenta-se inferior em relação aos outros dias da semana.

A Figura 3 mostra o resultado gráfico para a avaliação quanto à presença de nodulações no local da aplicação da injeção. A presença de nodulações foi constatada por meio de palpções no local da aplicação, após cerca de 8 (oito) semanas de tratamento. Pelo resultado gráfico, percebe-se que o uso contínuo da composição farmacêutica compreendendo glucana, sob a forma de um medicamento injetável, não proporcionou aos pacientes significativo grau de desenvolvimento de nodulações.

Os resultados, quanto às avaliações para queixas de dor no corpo e astenia, são mostrados na Figura 4. Observa-se que este tipo de queixa foi relatado com maior frequência apenas na primeira semana de aplicação da composição farmacêutica. Por outro lado, verifica-se que a

presença de febre é mais comum na segunda semana de aplicação, conforme mostra a Figura 5.

Adicionalmente, uma pequena porcentagem de pacientes 5 apresentou queixas quanto à cefaléia, conforme mostra a Figura 6.

Para detecção de qualquer evento adverso, em pacientes asmáticos, foi analisado o Pico de Fluxo Expiratório (PEF) 10 Diário, o qual era obtido pela manhã, durante as 8(oito) semanas de aplicação. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultado da comparação da variável PEF 15 obtido pela manhã entre a 1ª e a 8ª semana.

PEF dia	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Percentuais		
					25th	50th (media)	75th
1ª semana	199,80	47,86	121,43	268,57	155,83	196,67	242,62
2ª semana	207,03	54,99	130,00	305,71	152,14	201,43	252,14
3ª semana	212,69	50,88	111,43	308,57	176,43	210,00	251,43
4ª semana	217,97	52,33	147,14	298,57	171,43	225,71	258,57
5ª semana	220,60	41,21	150,00	295,71	186,43	215,00	249,29
6ª semana	222,33	45,80	154,29	303,33	175,71	238,57	248,57
7ª semana	217,85	59,82	98,57	308,57	180,00	230,00	261,43
8ª semana	217,51	55,53	110,00	312,86	180,71	221,43	255,71

p-valor = 0,051 (teste Friedman)

Pode-se observar que houve uma tendência ($p=0,051$ teste de Friedman) para uma melhora do parâmetro (PEF) após o uso da medicação contendo glucana.

5 A ocorrência de eventos adversos foi baixa, especialmente considerando que foram eventos que ocorreram em alguns pacientes apenas no início do tratamento local, e o evento mais comum foi dor local. Em nenhum paciente foi detectado qualquer evento adverso sério, que obrigasse a
10 suspensão do tratamento.

Durante o período da pesquisa foi observado também que os pacientes apresentaram melhora dos sintomas de asma, tais como, sibilância, tosse e sintomas noturnos de asma.

15

A invenção aqui descrita não está limitada a essa concretização e, aqueles com habilidade na técnica, irão perceber que qualquer característica particular nela introduzida deve ser entendida apenas como algo que foi
20 descrito para facilitar a compreensão e foram realizadas sem se afastar do conceito inventivo descrito. As características limitantes do objeto da presente invenção estão relacionadas às reivindicações que fazem parte do presente relatório.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para o tratamento e/ou prevenção de doenças do trato respiratório caracterizada por compreender como substância ativa uma glucana insolúvel e um veículo farmacêuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato da glucana estar em uma concentração variando entre cerca de 9 a 11mg/5ml.

10

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato da glucana ser uma beta-glucana.

15

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato da beta-glucana ser a beta-(1,3)-D-glucana.

20

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 e 4 caracterizada pelo fato da glucana estar em uma concentração de cerca de 10mg/5ml.

25

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por apresentar eficácia para as doenças do trato respiratório selecionadas dentre gripe, rinites alérgicas, sinusites, sangramentos nasais, bronquite e asma.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por ser especificamente eficaz contra a asma.

5 8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por, adicionalmente, ser eficaz contra a dermatite atópica.

10 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a glucana utilizada ser extraída de leveduras das espécies *Agaricus brasiliensis*, *Lentinula edodes*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Saccharomyces cerevisiae*.

15 10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por preferencialmente ser isolada de *S. cerevisiae*.

20 11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do veículo ser qualquer substância que não apresente efeito secundário com a glucana.

25 12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato do veículo farmacêuticamente aceitável ser selecionado dentre intralípide, cloreto de sódio, fenol e água estéril.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por apresentar-se preferencialmente na forma de uma suspensão.

5 14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do efeito da glucana ser potencializado quando a composição é aplicada por meio da via parenteral.

10 15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo efeito da glucana ser potencializado quando a composição é administrada por meio de aplicação intravenosa, intra-arterial, intramuscular, subcutânea, intradérmica, intra-óssea, e intratumoral.

15

16. Uso de uma glucana insolúvel caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar e/ou prevenir doenças do trato respiratório.

20 17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento da asma.

18. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato da glucana ser uma beta-glucana.

25

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato da beta-glucana ser a beta-(1,3)-D-glucana.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato da beta-(1,3)-D-glucana estar na dose de 05mg a 2mg.

5 21. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato do medicamento ser prescrito em doses reduzidas e na periodicidade de uma vez por semana.

10 22. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo medicamento ser prescrito em doses reduzidas e na periodicidade de uma vez a cada 15 dias.

15 23. Uso de uma glucana insolúvel caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento adjuvante da ação terapêutica da imunoterapia de alérgico específica.

20 24. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por ser um adjuvante da ação terapêutica da imunoterapia da asma.

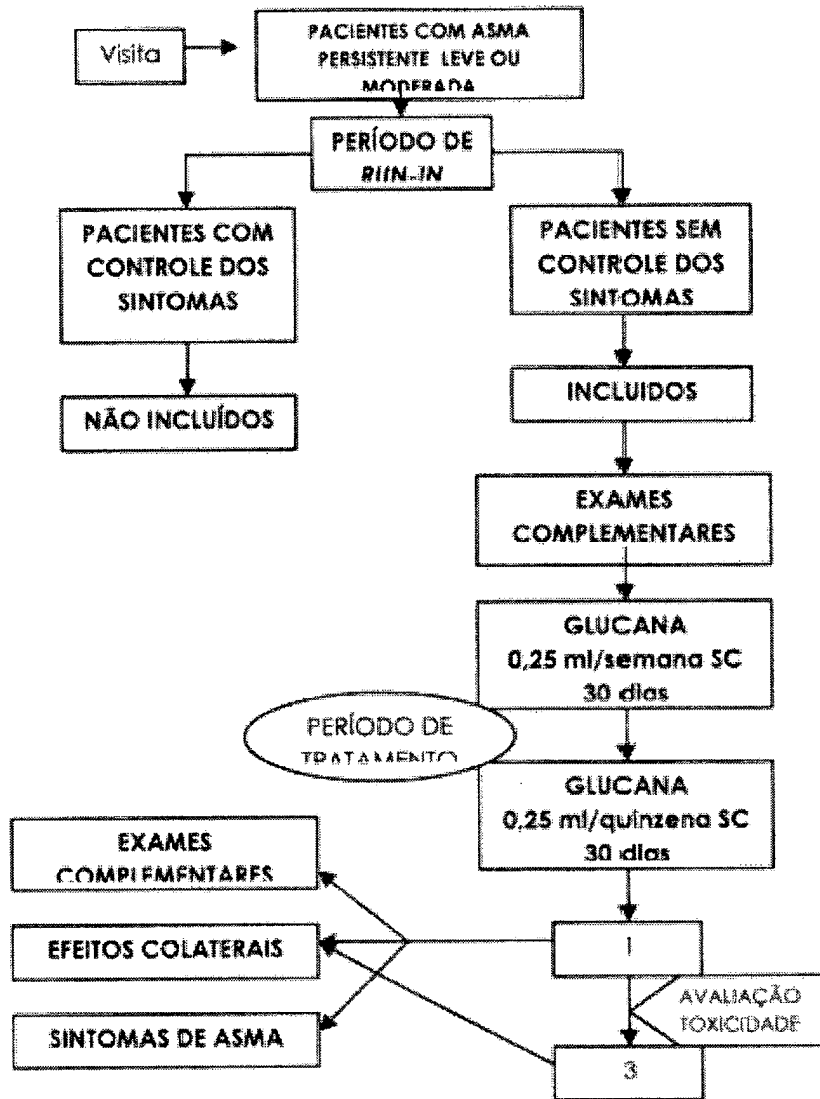


FIGURA 1

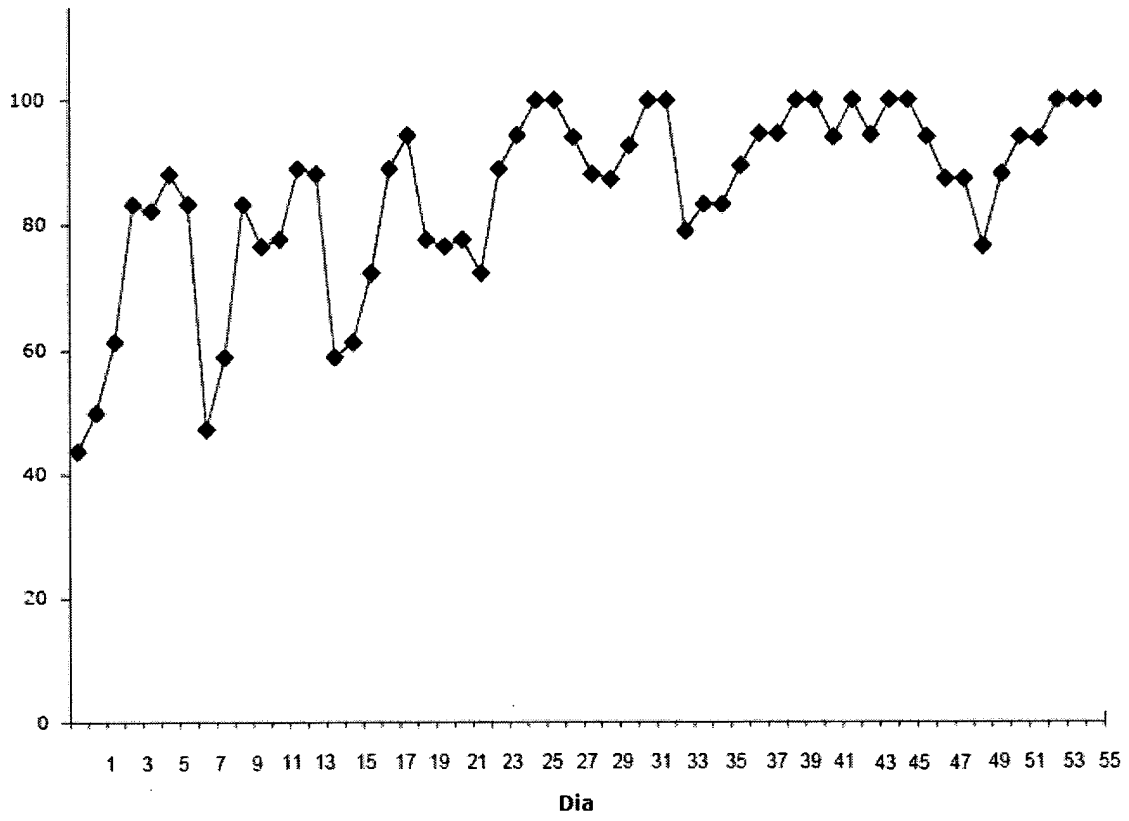


FIGURA 2

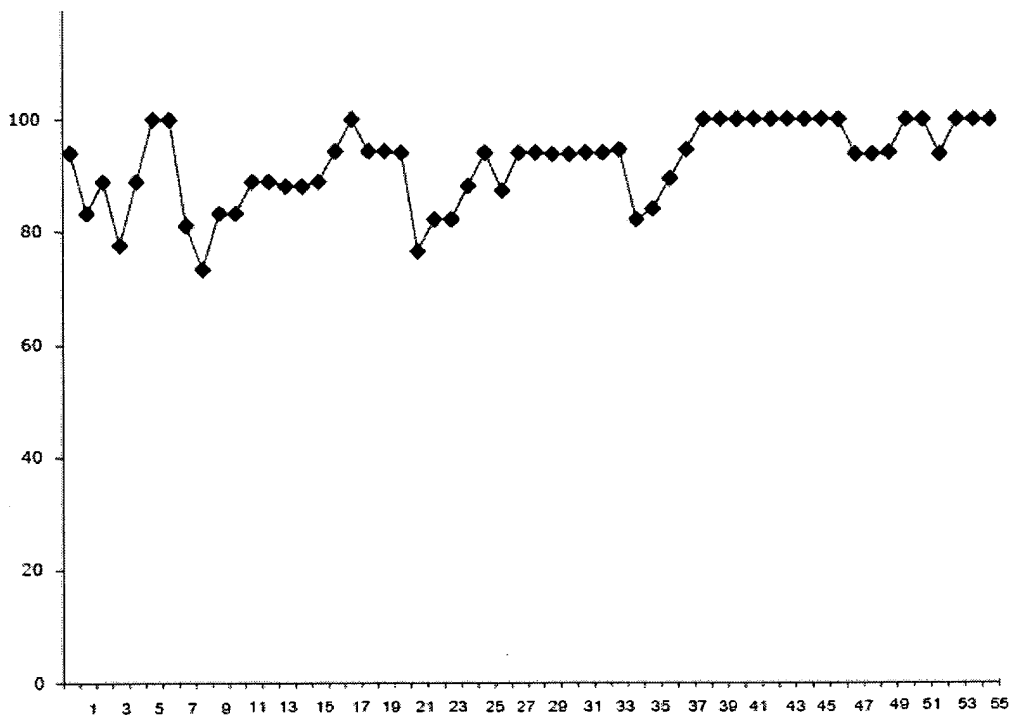


FIGURA 3

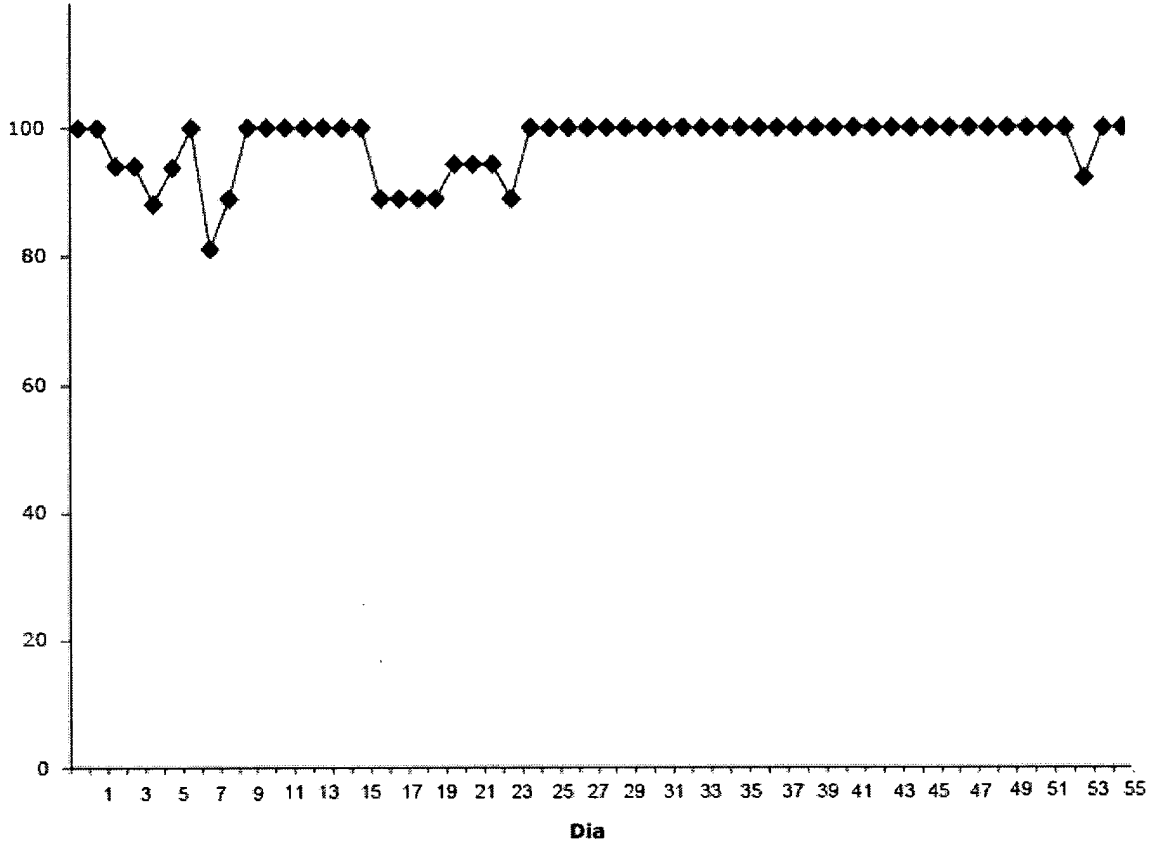


FIGURA 4

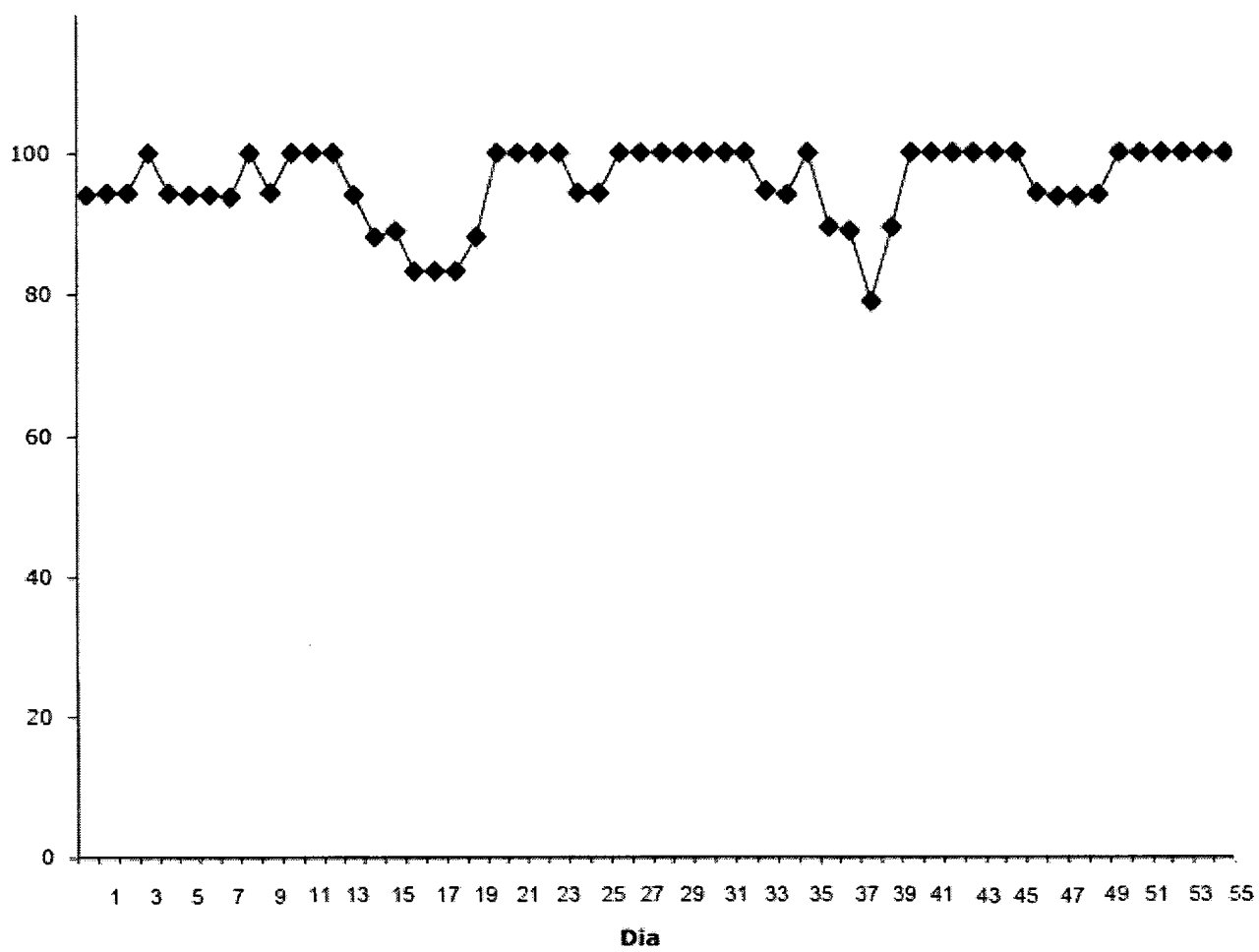


FIGURA 5

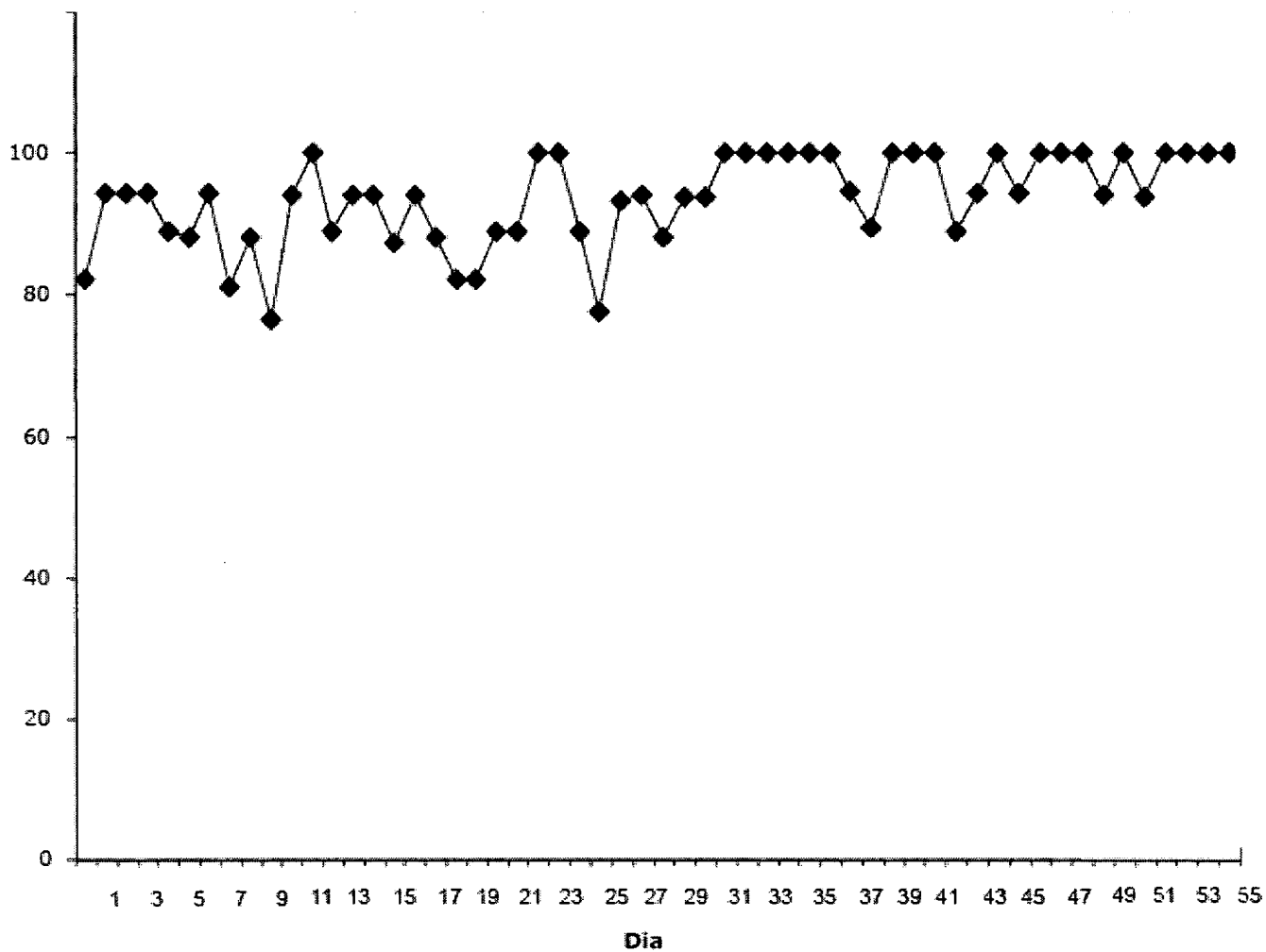


FIGURA 6

RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DESTA PARA TRATAMENTO E/OU
PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO TRATO RESPIRATÓRIO

5-

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo, como substância ativa, uma poliglicose provida de ampla atividade imunológica. Um segundo objetivo da presente concretização compreende o uso da referida composição farmacêutica, para a preparação de um medicamento eficaz no tratamento e/ou prevenção das doenças do trato respiratório, em particular a asma, por meio da administração do referido medicamento por via parenteral. E ainda, uma terceira concretização da invenção envolve o uso da composição da invenção como tratamento adjuvante da ação terapêutica da imunoterapia de alérgico específica.

15-