



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

(11) PI 0406674-0 B1

(22) Data do Depósito: 12/01/2004

(45) Data de Concessão: 22/12/2015
(RPI 2346)



(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA A MINISTRAÇÃO INTRANASAL DE FENTANILA OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, DISPOSITIVO PARA PULVERIZAÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 31/4468; A61P 25/04

(30) Prioridade Unionista: 10/01/2003 GB 0300531.1

(73) Titular(es): ARCHIMEDES DEVELOPMENT LIMITED

(72) Inventor(es): JONATHAN DAVID CASTILE, PETER JAMES WATTS, WILLIAM COLUMBUS IAN LAFFERTY, ALAN SMITH

“COMPOSIÇÃO PARA A MINISTRAÇÃO INTRANASAL DE FENTANILA OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, DISPOSITIVO PARA PULVERIZAÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO”

5 Esta invenção refere-se a composições farmacêuticas para a administração intranasal de fentanila.

 A via nasal de ministração de medicamento pode propiciar rápido início de ação e conveniência para pacientes e/ou acompanhantes. Em particular, esta via pode prover rápida absorção de medicamentos dentro da
10 circulação sanguínea. Em alguns casos, a absorção de quase a inteira dose pode ser conseguida e a farmacocinética pode ser similar à administração intravenosa. Tal rápida e eficaz ministração pode ser útil no tratamento de situações de crise, tais como dor, incluindo dor penetrante, dor de cabeça e enxaqueca (Nasal Systemic Drug Delivery, Chien *et al.* (eds.), Dekker, New
15 York, 1987).

 A fentanila (N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida) é um potente analgésico opióide e pode ser usada no tratamento de severa dor aguda e crônica.

 Foi informado que a fentanila é rapidamente e bem absorvida
20 pela cavidade nasal (Striebel *et al.*, Brit. J. Anaesthesia, 96, supr. 1, 108, 1993). Além disso, a eficácia da fentanila intranasal em prover analgesia em pacientes tem sido demonstrada em numerosos estudos (por exemplo, Striebel
et al., Brit. J. Anaesthesia, 96, supr. 1, 108 e 109, 1993; Striebel *et al.*,
Anaesthesia, 48,753-757, 1993; Majushree *et al.*, Can. J. Anesth., 49, 190 –
25 193, 2002; Toussaint *et al.*, Can. J. Anesth., 47, 299 –302, 2000). Em todos estes estudos, a administração intranasal de fentanila parece ter sido conseguida por gotejamento ou pulverização de uma formulação de injeção

coluna d'água dentro do nariz (Sublimaze[®], da Janssen). A formulação de injeção coluna d'água de fentanila contém 0,05 mg de fentanila, na forma do sal citrato, em 1 ml de solução de cloreto de sódio e necessita a administração nasal de um grande volume de líquido, a fim de prover uma dose
5 terapeuticamente eficaz de medicamento.

A fentanila é também atualmente disponível em um emplastro transdérmico e uma pastilha transmucosa. O emplastro transdérmico (por exemplo, Durogesic[®] da Janssen) fornece uma concentração constante de fentanila no plasma durante um período prolongado e não é adequada para o
10 rápido alívio de dor severa, tal como dor penetrante, associada com doença terminal, ou dor aguda, associada com trauma ou em seguida a cirurgia. A pastilha transmucosa (Actiq[®], Cephalon Inc) é usada no tratamento de dor penetrante e é disponível em numerosas concentrações de doses, variando de 0,2 a 1,6 mg. A absorção da fentanila da formulação transmucosa é
15 relativamente baixa. Tempos para obter a concentração pico de plasma ($T_{máx}$) de 20 a 480 minutos foram relatados (págs. 405 – 409, Physician's Desk Referência, 54^a edição, Medical Economics Company, Montvale, NJ, 2000).

Assim, permanece uma necessidade para meios alternativos para a ministração de fentanila, por exemplo, via a via intranasal.

20 A listagem ou discussão de um documento publicado anterior deste relatório não deve necessariamente ser tomada como um reconhecimento de que o documento é parte do estado da técnica ou é conhecimento geral comum.

A presente invenção fornece uma composição adequada para a
25 administração intranasal de fentanila, que supera um ou mais dos problemas descritos acima.

Surpreendentemente, verificamos que é possível administrar fentanila intranasalmente em um volume de dose prático e prover rápida absorção, em combinação com uma mais baixa concentração pico de plasma

do que aquela provida usando-se uma simples solução aquosa e um perfil de tempo de concentração de plasma prolongado. Verificamos que estas vantagens podem ser conseguidas enquanto mantendo uma biodisponibilidade que é comparável àquela obtida pela administração intranasal de uma simples
5 solução aquosa compreendendo fentanila.

Por biodisponibilidade comparável pretendemos significar que a área sob a concentração de plasma vs. curva de tempo (AUC) É de pelo menos 50%, mais preferivelmente pelo menos 60% e muitíssimo preferivelmente pelo menos 70% daquela para uma simples solução aquosa de
10 fentanila administrada intranasalmente na mesma dose.

Por simples solução aquosa pretendemos significar fentanila e um ingrediente para tornar a solução isotônica, tal como manitol, dextrose ou cloreto de sódio dissolvido em água. Uma simples solução aquosa pode opcionalmente conter um conservante, tal como cloreto de benzalcônio. Um
15 exemplo de tal simples solução aquosa compreende 1,57 mg/ml de citrato de fentanila, 48 mg/ml de manitol e 0,15 mg/ml de cloreto de benzalcônio em água.

A presente invenção fornece uma composição para a ministração intranasal de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável
20 a um animal, que compreende uma solução aquosa de

(i) fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável e
(ii) um aditivo farmacologicamente aceitável selecionado de
(a) uma pectina e
(b) um poloxâmico e quitosano ou um seu sal ou derivado;
25 desde que, quando a composição compreender uma pectina ela seja substancialmente livre de agentes que fazem com que a pectina geleifique, tais como íons metálicos divalentes, especialmente íons de cálcio.

Em comparação com uma simples solução aquosa de fentanila administrada intranasalmente na mesma dose, as composições da presente

invenção fornecem uma concentração pico de plasma mais baixa de fentanila (C_{max}) e, opcionalmente, um perfil prolongado de concentração de plasma-tempo. A concentração pico de plasma (C_{max}), obtida usando-se uma composição da presente invenção, é de 10 a 80%, preferivelmente de 20 a 75% e, mais preferivelmente, de 30 a 70% daquela obtida usando-se uma solução aquosa simples, administrada intranasalmente em uma dose de fentanila idêntica. Isto significa, por exemplo, que, se uma solução aquosa simples de fentanila produzir um C_{max} de 1000 $\mu\text{g/ml}$, a C_{max} produzida por uma composição desta invenção, em seguida a administração de uma dose idêntica de fentanila, é na faixa de 100 – 800 $\mu\text{g/ml}$, preferivelmente 200 – 750 $\mu\text{g/ml}$ e, mais preferivelmente, 300 – 700 $\mu\text{g/ml}$.

O tempo para obter-se a concentração pico de plasma (T_{max}) por administração nasal de uma composição da presente invenção é preferivelmente de 5 a 60 minutos, mais preferivelmente, de 5 a 45 minutos e, muitíssimo preferivelmente, de 5 a 30 minutos.

A fentanila é preferivelmente usadas na forma de um sal farmacologicamente aceitável. Muitíssimo preferivelmente citrato de fentanila é usado.

A concentração de fentanila ou um seu sal nas composições da invenção é preferivelmente na faixa de 0,05 a 30 mg/ml, mais preferivelmente de 0,1 a 20 mg/ml e muitíssimo preferivelmente de 0,2 a 16 mg/ml (expressa como base de fentanila).

A expressão “farmacologicamente aceitável” é prontamente entendida na técnica e pode ser considerada como incluindo materiais que podem ser usados em produtos farmacêuticos comerciais ou alimentícios e/ou ter status GRAS (geralmente considerado como seguro) e/ou são listados em uma farmacopéia, tal como a United States Pharmacopoeia ou a European Pharmacopoeia.

Em um aspecto, a presente invenção fornece uma composição

para a ministração intranasal de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável, compreendendo uma solução aquosa de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável e uma pectina e que provê uma concentração pico de plasma ($C_{m\acute{a}x.}$) de fentanila de 10 a 80% daquela conseguida utilizando-se uma simples solução aquosa, administrada intranasalmente em uma dose idêntica de fentanila.

As pectinas são substâncias polissacarídeas presentes nas paredes celulares de todos os tecidos de planta. Comercialmente, elas são geralmente obtidas do extrato de ácido diluído da parte interna da casca de frutas cítricas ou da polpa de maçã. As pectinas são materiais heterogêneos, compreendendo ácidos poligalacturônicos parcialmente metoxilados.

A proporção das porções de ácido galacturônico na forma de metil éster representa o grau de esterificação (DE). O termo DE é bem entendido por aqueles hábeis na técnica e pode ser representado como a percentagem do número total de grupos carboxila que são esterificados, isto é, se quatro em cinco grupos ácidos forem esterificados, isto representa um grau de esterificação de 80%, como o teor de metoxila da pectina. O respectivo máximo teórico para cada um é de 100% e 16%, respectivamente. DE, como aqui usado, refere-se à percentagem total de grupos carboxila que são esterificados. O grau de esterificação (DE) das pectinas encontradas naturalmente pode variar consideravelmente (de 60 a 90%).

As pectinas podem ser categorizadas naquelas tendo um baixo grau de esterificação (baixa metoxilação) ou um alto grau de esterificação (alta metoxilação). Um “baixo DE” ou pectina “LM” tem um grau de esterificação abaixo de 50%, enquanto que uma pectina de “alto DE” ou “HM” tem um grau de esterificação de 50% ou acima.

As propriedades geleificantes, das soluções de pectina aquosas, podem ser controladas pela concentração de pectina, o tipo de pectina, especialmente o grau de esterificação das unidades de ácido

galacturônico e a presença de sais adicionados.

Preferivelmente, pectinas de baixo DE são usados na composições da presente invenção. Mais preferivelmente, as pectinas tendem a ter um grau de esterificação menor do que 35%, por exemplo, de 5 a 35% preferivelmente de 7 a 30%, tal como de cerca de 10 a cerca de 25%, por exemplo de 15 a 25%, são usadas na presente invenção.

As pectinas de baixo DE são usualmente preparadas pela desesterificação de pectinas extraídas, normalmente em uma escala de bancada, por meio de um processo enzimático ou, em uma escala industrial por tratamento com ácido ou amônia, em um meio heterogêneo alcoólico. Como aqui usada, a expressão “pectina de baixo DE” inclui pectinas de baixo DE tanto amidadas como não-amidadas.

As pectinas de baixo DE podem ser compradas comercialmente. Um exemplo de uma pectina de baixo DE, que pode ser usada na presente invenção, é SLENDID[®] 100, suprida por CP Kelco (Lille Skensved, Dinamarca), que tem um grau de esterificação de cerca de 15 a 25%.

O mecanismo primário pelo qual as pectinas de baixo DE geleificam em solução aquosa é através da exposição a íons metálicos, tais como aqueles encontrados no fluido mucoso nasal, como descrito no WO98/47535.

As soluções da invenção não devem geleificar na armazenagem. Assim, as soluções contendo uma pectina são substancialmente livres de agentes que fazem com que a pectina geleifique, tais como os íons metálicos divalentes, especialmente íons de cálcio. Por “substancialmente livre” de íons metálicos divalentes pretendemos significar mais do que 97%, preferivelmente mais do que 99%, mais preferivelmente mais do que 99,9% e, especialmente, mais do que 99,99% livre de íons metálicos divalentes.

Quando uma composição da invenção contiver uma pectina, a concentração de pectina é preferivelmente na faixa de 1 a 40 mg/ml, mais preferivelmente de 2 a 30 mg/ml e muitíssimo preferivelmente de 5 a 25 mg/ml.

- 5 Uma composição contendo pectina preferida da invenção compreende 0,2 a 16 mg/ml de fentanila (expressa como base de fentanila) e 5 a 25 mg/ml de uma pectina tendo um valor de DE de 7 a 30% e tem um pH de 3,4 a 5,0 e uma osmolalidade de 0,25 a 0,35 osmol/kg.

- Em um aspecto, a presente invenção provê uma composição
10 compreendendo fentanila ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um poloxâmero e quitosano ou um seu sal ou derivado.

- Os poloxâmeros são copolímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno. Eles têm a fórmula geral $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, em que a é tipicamente de 1 a 130 e b é
15 tipicamente de 15 a 67. Os poloxâmeros têm numerosas aplicações farmacêuticas, tais como modificadores de viscosidade, agentes solubilizantes ou emulsificadores. Eles podem ser usados nas composições da presente invenção como agentes de espessamento e a fim de controlar e modificar a absorção da fentanila dentro da circulação sistêmica, de modo que uma
20 concentração pico de plasma (C_{max}) de fentanila de 10 a 80%, daquela conseguida utilizando-se uma simples solução aquosa, administrada intranasalmente em uma dose de fentanila idêntica, é conseguida.

- Diversos diferentes tipos de poloxâmero são comercialmente disponíveis por fornecedores tais como BASF e variam com respeito ao peso
25 molecular e as proporções das unidades de óxido de etileno "a" e unidades de óxido de propileno "b". Poloxâmeros adequados para uso na presente invenção tipicamente têm o peso molecular de 2500 a 18.000, por exemplo, de 7000 a 15000 Da. Exemplos de poloxâmeros comercialmente disponíveis, adequados para uso na presente invenção, incluem poloxâmero 188, que

estruturalmente contém 80 unidades “a” e 27 unidades “b” e tem um peso molecular na faixa de 7680 a 9510 e poloxâmero 407, que estruturalmente contém 101 unidades “a” e 56 unidades “b” e tem um peso molecular na faixa de 9840 a 14600 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, editor A. H. Kippe, terceira edição, Pharmaceutical Press, Londres, UK, 2000).
5 Preferivelmente, o poloxâmero é poloxâmero 188.

Quando as composições da presente invenção compreendem um poloxâmero, o poloxâmero está preferivelmente presente em uma concentração na faixa de 50 a 200 mg/ml, mais preferivelmente de 65 a 160
10 mg/ml e muitíssimo preferivelmente de 80 a 120 mg/ml.

As composições da invenção, que compreendem um poloxâmero, também compreendem quitosano ou um seu sal ou derivado.

Os quitosanos são polímeros catiônicos, que têm propriedades mucoadesivas. Pensa-se que a mucoadesão resulte de uma interação entre a
15 molécula de quitosano positivamente carregada e os grupos de ácido siálico negativamente carregados da mucina (Soane *et al.*, Int. J. Pharm., 178, 55-65, 1999).

Pelo termo “quitosano” incluímos todos os derivados da quitina, ou poli-N-acetil-D-glicosamina, incluindo todas as poliglicosaminas e
20 oligômeros de materiais de glicosamina de diferentes pesos moleculares, em que a proporção maior dos grupos N-acetila foram removidos através de hidrólise (desacetilação). Preferivelmente, o quitosano é produzido de quitina por desacetilação a um grau de mais do que 40%, preferivelmente entre 50 e 98%, mais preferivelmente entre 70% e 90%.

25 O quitosano, derivado ou sal de quitosano usado na presente invenção, preferivelmente tem um peso molecular de 4000 Da ou, mais preferivelmente, de 10.000 a 1.000.000 Da, mais preferivelmente de 15.000 a 750.000 Da e, muitíssimo preferivelmente, de 50.000 a 300.000 Da.

Os sais de quitosano são adequados para uso na presente

invenção. Sais adequados incluem mas não são limitados a nitrato, fosfato, glutamato, lactato, citrato, sais de cloridreto e acetato. Os sais preferidos são glutamato de quitosano e cloridreto de quitosano.

Os derivados de quitosano são também adequados para uso na presente invenção. Os derivados de quitosano adequados incluem mas não são limitados a éster, éter ou outros derivados formados pela ligação de grupos acila e/ou alila com os grupos hidroxila, porém não os grupos amino de quitosano. Exemplos são éteres de O-alquila de quitosano e ésteres de O-acila de quitosano. Quitosanos modificados, tais como aquelas conjugadas com polietileno glicol, podem ser usados na presente invenção.

Os quitosanos de baixa e média viscosidade, adequados para uso na presente invenção, podem ser obtidos de várias fontes, incluindo NovaMatriz, Drammen, Norway; Seigagaku América Inc., MD, USA; Meron (Índia) Pvt, Ltd., Índia; Vanson Ltd., VA, USA; e AMS Biotechnology Ltd., UK. Derivados adequados incluem aqueles que são descritos em Roberts, Chitin Chemistry, MacMillan Press Ltd., Londres (1992).

Compostos de quitosano particularmente preferidos que podem ser mencionados incluem os tipos "ProtosanTM", disponíveis na NovaMatrix, Drammen, Noruega.

Preferivelmente, o quitosano ou seu sal ou derivado é solúvel em água.

Uma solução aquosa de quitosano pode ser preparada dissolvendo-se base de quitosano ou um derivado de base de quitosano em um mineral ou ácido orgânico farmacologicamente aceitável, tal como ácido clorídrico, láctico, cítrico ou glutâmico ou dissolvendo-se um sal de quitosano ou um sal de um derivado de quitosano em água.

Quando as composições da presente invenção compreendem quitosano, um sal de quitosano ou um derivado de quitosano, a concentração de quitosano é preferivelmente de 0,1 a 20 mg/ml, mais preferivelmente de

0,5 a 15 mg/ml e, muitíssimo preferivelmente, de 1 a 10 mg/ml (expressa como base de quitosano).

Uma composição preferida, contendo poloxâmero e quitosano, da invenção compreende 0,2 a 16 mg/ml de fentanila (expressa como base de fentanila), 80 a 120 mg/ml de um poloxâmero tendo um peso molecular de 7000 a 15.000 Da e 1 a 10 mg/ml (expressa como base de quitosano) de um quitosano tendo um peso molecular de 50.000 a 300.000 Da ou um seu sal ou derivado e tem um pH de 3,0 a 5,0 e uma osmolalidade de 0,4 a 0,7 osmol/kg.

O pH das composições da invenção pode ser regulado. Por exemplo, soluções aquosas tamponadas podem ser usadas. Alternativamente, o pH das composições da presente invenção pode ser ajustado utilizando-se qualquer agente acidificante ou alcalinizante farmacologicamente aceitável, que seja compatível com os outros componentes das composições. Exemplos de agentes acidificantes farmacologicamente aceitáveis adequados incluem mas não são limitados a ácido clorídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido metano sulfônico, ácido lático, ácido tartárico, ácido fumárico e ácido málico. Exemplos de agentes alcalinizantes farmacologicamente aceitáveis incluem mas não são limitados a hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, meglumina, trometamina, bicarbonato de sódio, monoetanolamina, dietanolamina e trietanolamina. Quando a composição da invenção contiver pectina, a fim de prevenir geleificação indesejada, o agente acidificante ou agente alcalinizante preferivelmente não deve conter um íon de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo, não deve ser hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou bicarbonato de sódio.

O pH das composições da invenção é geralmente preferivelmente de 3 a 6. Para as composições contendo pectina da invenção, o pH é mais preferivelmente de 3,2 a 5,5 e, muitíssimo preferivelmente, de 3,4 a 5,0. Para as composições contendo poloxâmero e quitosano da invenção, o pH é mais preferivelmente de 3,0 a 5,5 e muitíssimo preferivelmente de 3,0

a 5,0.

Para assegurar que as composições da invenção são bem toleradas pelo paciente, quando administradas no nariz (por exemplo, quando pulverizadas dentro da cavidade nasal), é vantajoso que elas tenham uma osmolalidade próxima daquela do plasma. A osmolalidade é geralmente preferível de 0,1 a 1,0 osmol/kg. Para as composições contendo pectina da invenção, a osmolalidade é mais preferivelmente de 0,2 a 0,8 osmol/kg; ainda mais preferivelmente de 0,2 a 0,4 osmol/kg e muitíssimo preferivelmente de 0,25 a 0,35 osmol/kg. Para as composições contendo poloxâmico e quitosano da invenção, a osmolalidade é mais preferivelmente de 0,2 a 0,9 osmol/kg, ainda mais preferivelmente de 0,3 a 0,8 osmol/kg e, muitíssimo preferivelmente, de 0,4 a 0,7 osmol/kg.

A osmolalidade das composições da invenção pode ser ajustada ao valor desejado, adicionando-se qualquer agente apropriado. Sais de íons metálicos, em particular cloreto de sódio, são comumente usados para ajustar a osmolalidade das preparações farmacêuticas. Entretanto, não é apropriado utilizarem-se íons metálicos quando a composição da invenção incluir uma pectina, porque as pectinas podem formar um gel na presença de íons metálicos. Verificamos também que a adição de íons metálicos, por exemplo, sódio, na forma de cloreto de sódio, em composições contendo fentanila e quitosano resulta na formação de um precipitado. Assim, o uso de agentes contendo íon metálico deve preferivelmente ser evitado. Verificamos que a formação de gel em composições de fentanila contendo pectina e formação de precipitado em composições de fentanila contendo quitosano, podem ser evitadas utilizando-se um composto contendo íon não metálico, tal como um álcool poliidrico, por exemplo, manitol ou sorbitol, ou um açúcar, por exemplo, dextrose, sacarose ou trealose, para ajustar a osmolalidade. Agentes especialmente preferidos para ajustar a osmolalidade são manitol e dextrose, em uma concentração de até 50 mg/ml.

As composições da invenção podem também conter outros ingredientes, tais como antioxidantes (por exemplo, metabissulfito de sódio), agentes quelantes (tais como ácido edético ou um de seus sais), conservantes (tais como cloreto de benzalcônio, ácido sórbico ou um de seus sais, álcool feniletílico e/ou hidroxibenzoato de propila), adoçantes (tais como sacarina ou aspartame), aromatizantes (tais como hortelã-pimenta) ou outros agentes geralmente usados em preparações líquidas farmacêuticas e bem conhecidos daqueles hábeis na técnica.

Preferivelmente, as composições da invenção contêm um conservante ou são estéreis.

Preferivelmente, as composições da invenção não são pirogênicas.

A composição da invenção pode ser administrada à cavidade nasal em qualquer forma adequada, por exemplo, na forma de gotas ou pulverizações.

Métodos adequados para administrar uma composição na cavidade nasal serão bem conhecidos pela pessoa de habilidade comum na técnica. Qualquer método adequado pode ser usado. O método preferido de administração é o uso de um dispositivo para pulverização. Os dispositivos para pulverização podem ser sistemas de dose única (unidade) ou múltiplas doses, por exemplo, compreendendo um frasco, bomba e atuador, e são disponíveis em várias fontes comerciais, incluindo Pfeiffer, Valois, Bepak e Becton-Dickinson. Os dispositivos para pulverização eletrostáticos, tais como descrito na US 5.655.517, são também adequados para a administração intranasal das composições da presente invenção.

Para um dispositivo para pulverização, o volume típico de líquido que é administrado em um único acionamento de pulverização é na faixa de 0,01 a 0,15 ml. Um regime de dosagem típico para um produto para pulverização nasal seria na faixa de uma pulverização dentro de uma única

narina a duas pulverizações dentro de cada narina.

A dose preferida de fentanila ou um de seus sais é de 0,01 a 5,0 mg (10 a 5000 μ g), mais preferivelmente de 0,015 a 4,0 mg (15 a 4000 μ g) e muitíssimo preferivelmente de 0,01 a 3,0 mg (20 a 3000 μ g).

5 A presente invenção também provê um dispositivo para pulverização carregado com uma composição como definida acima.

A presente invenção também fornece um processo para preparar uma composição como descrita acima. Este processo compreende misturar os componentes da composição em água. Água purificada, tal como
10 água para injeções, pode ser usada.

As composições desta invenção podem ser usadas para o tratamento, controle ou prevenção de dor, tanto aguda como crônica, em animais, incluindo humanos. As composições da invenção podem ser usadas para tratar, controlar ou evitar dor em uma larga variedade de condições de
15 dor, tais como aquelas associadas com trauma de lesão e de acidente, doença terminal, especialmente dor penetrante e em seguida a cirurgia.

A presente invenção também provê o uso de um aditivo farmacologicamente aceitável, selecionado de:

- (a) uma pectina e
20 (b) um poloxâmico e quitosano ou um seu sal ou derivado;
na manufatura de um medicamento para a administração intranasal de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável a um animal, tal como um humano em necessidade dele, medicamento este sendo adaptado para prover uma concentração pico de plasma de fentanila (C_{max})
25 que é de 10 a 80% daquela obtida utilizando-se uma simples solução aquosa de fentanila, administrada intranasalmente em uma dose de fentanila idêntica.

Em particular, a presente invenção provê o uso de um aditivo farmacologicamente aceitável, selecionado de

- (a) uma pectina e

(b) um poloxâmico e quitosano ou um seu sal ou derivado;

na manufatura de um medicamento para a ministração intranasal de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável a um animal, tal como um humano em necessidade dele, adequado para o
5 tratamento, prevenção ou controle de dor aguda ou crônica, medicamento este sendo adaptado para prover uma concentração pico de plasma de fentanila (C_{max}) que é de 10 a 80% daquela conseguida utilizando-se uma solução
aquosa simples de fentanila, administrada intranasalmente em uma dose idêntica de fentanila.

10 Nas figuras:

A Fig. 1 mostra perfis de concentração de plasma médios de fentanila, em seguida à administração de uma solução de fentanila compreendendo quitosano e uma solução de fentanila que não continha quitosano para carneiro, obtida no Exemplo 7.

15 A Fig. 2 mostra concentração de plasma de perfis de fentanila para três formulações intranasais e uma transmucosa, obtidas no Exemplo 8.

A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos não-limitativos.

EXEMPLOS

20 **Exemplo 1 – Solução contendo 1,57 mg/ml de citrato de fentanila (equivalente a 1 mg/ml de base de fentanila) e 10 mg/ml de pectina.**

2 g de pectina (Slendid 100, CP Kelco, Dinamarca) foram dissolvidos com agitação em 180 ml de água. 1 ml de álcool fenilético (R. C. Treat, UK) e 40 mg de hidroxibenzoato de propila (Nipa Laboratories, UK)
25 foram adicionados à solução de pectina como conservantes. 314 mg de citrato de fentanila (MacFarlan Smith, Edinburgh, UK) e 8,3 g de manitol (Sigma, Poole, UK) foram dissolvidos na solução de pectina, a solução transferida para um frasco volumétrico de 200 ml e completada ao volume com água. O pH da solução foi de 4,2 e a osmolalidade foi de 0,33 osmol/kg.

Exemplo 2 – Solução contendo 1,57 mg/ml de citrato de fentanila e 20 mg/ml de pectina

4 g de pectina (Slendid 100) foram dissolvidos com agitação em 180 ml de água. 1 ml de álcool fenilético e 40 mg de hidroxibenzoato de propila foram adicionados à solução de pectina. 314 mg de citrato de fentanila e 8,3 g de manitol foram dissolvidos na solução de pectina, a solução foi transferida para um frasco volumétrico de 200 ml e completada ao volume com água.

4 ml da solução foram transferidos para dentro de um frasco de vidro de 5 ml. Uma bomba de pulverização Valois VP7 (volume de 0,1 ml) com acionador (Valois, França) foi fixada ao frasco. A bomba foi preparada disparando-se diversas vezes. Quando preparada, o disparo do dispositivo ministrou 0,1 ml de pulverização líquida, contendo 0,157 mg de citrato de fentanila (equivalente a 0,1 mg de base de fentanila).

Exemplo 3 – Solução contendo 1,57 mg/ml de citrato de fentanila, 100 mg/ml de poloxâmero 188 e 5 mg/ml de glutamato de quitosano

Uma solução de cloreto de benzalcônio de 15 mg/ml foi preparada pesando-se 300 mg de 50% de solução aquosa de cloreto de benzalcônio (Albright & Wilson, UK) dentro de um frasco volumétrico de 10 ml, dispersando-a em aproximadamente 8 ml de água, em seguida completando-se a solução até 10 ml com água.

2,5 ml de 15 mg/ml de solução de cloreto de benzalcônio e 200 ml de água foram adicionados a 25 g de poloxâmero 188 em um béquer. O béquer foi colocado em um banho de gelo e o conteúdo agitado até o poloxâmero ter-se dissolvido. 1,25 g de glutamato de quitosano (Protasan UPG213, Pronova, Noruega) e 11,25 g de manitol foram agitados dentro da solução de poloxâmero, até dissolvidos. 393 mg de citrato de fentanila foram dissolvidos em aproximadamente 10 ml de água e adicionados à solução de poloxâmero. A solução foi transferida para dentro de um frasco volumétrico

de 250 ml e completada até o volume com água.

O pH da solução era de 3,3 e a osmolalidade era de 0,56 osmol/kg.

0,123 ml de amostras da solução final foram colocados dentro do frasco de vidro de um dispositivo para pulverização nasal de dose única (Unitdose System, Pfeiffer, Alemanha). O frasco foi selado com um fechamento de borracha e colocado dentro do dispositivo. No disparo, o dispositivo emitiu 0,1 ml de pulverização líquida, contendo uma dose de 0,157 mg de citrato de fentanila (equivalente a 0,1 mg de base de fentanila).

10 **Exemplo 4 – Solução contendo 6,28 mg/ml citrato de fentanila (equivalente a 4 mg/ml de base de fentanila) e 10 mg/ml de pectina.**

2,5 g de pectina (Slendid 100) foram dissolvidos com agitação em 200 ml de água. 1,25 ml de álcool fenilético e 50 mg de hidroxibenzoato de propila foram adicionados à solução de pectina. 1,58 mg de citrato de fentanila e 9 g de manitol foram dissolvidos na solução de pectina, a solução transferida para um frasco volumétrico de 250 ml e completada ao volume com água.

O pH da solução foi de 3,8 e a osmolalidade foi de 0,30 osmol/kg.

0,123 ml de amostras da solução final foram colocados dentro do frasco de vidro de um dispositivo para pulverização nasal de dose única (Unitdose System, Pfeiffer, Alemanha). O frasco foi selado com um fechamento de borracha e colocado dentro do dispositivo. No disparo, o dispositivo emitiu 0,1 ml de pulverização líquida, contendo uma dose de 0,628 mg de citrato de fentanila (equivalente a 0,4 mg de base de fentanila).

25 **Exemplo 5 – Preparação de solução contendo 1,57 mg/ml de citrato de fentanila**

78,5 mg de citrato de fentanila foram dissolvidos em 40 ml de água, 0,5 ml de 15 mg/ml de solução de cloreto de benzalcônio e 2,5 g de

manitol foram adicionados à solução de fentanila, que foi agitada até todos os ingredientes terem-se dissolvido. A solução foi transferida para um frasco volumétrico de 50 ml e completada até o volume com água.

Exemplo 6 – Preparação de solução contendo 1,57 mg/ml de citrato de fentanila e 5 mg/ml de glutamato de quitosano

250 mg de glutamato de quitosano foram dissolvidos em 50 ml de água. 0,5 ml de 15 mg/ml de solução de cloreto de benzalcônio, 78,5 mg de citrato de fentanila e 2,4 g de manitol foram adicionados à solução de quitosano, que foi agitada até todos os ingredientes terem-se dissolvido. A solução foi transferida para um frasco volumétrico de 50 ml e completada ao volume com água.

Exemplo 7 – Desempenho Farmacocinético de formulações intranasais de fentanila em carneiro

As soluções preparadas nos Exemplos 5 e 6 foram administradas intranasalmente em carneiro. Um grupo de 8 animais, cada um pesando aproximadamente 60 kg, foi empregado. As doses foram administradas em um projeto cruzado aleatorizado e cada animal recebeu 0,3 ml de cada solução de teste (equivalente a 0,3 mg de base de fentanila) intramuscularmente. As doses nasais foram administradas via um dispositivo para pulverização, com o volume de dose sendo dividido igualmente entre ambas as narinas.

Amostras de sangue foram coletadas e o plasma separado. As amostras de plasma foram ensaiadas por um método LC-MS-MS quando ao teor de fentanila.

As curvas de concentração média de plasma-tempo para as duas soluções de teste nasais são mostradas na Figura 1. As curvas eram essencialmente idênticas e indicavam que a fentanila era rapidamente absorvida tanto na ausência como na presença de quitosano.

Exemplo 8 – Desempenho Farmacocinético de formulações intranasais e transmucosas orais de fentanila em voluntários humanos.

Um estudo clínico foi realizado para avaliar o desempenho farmacocinético de três formulações de fentanila intranasal e uma formulação de pastilhas transmucosa (Actiq[®], Élan Pharmaceuticals, UK).

5 As formulações intranasais foram preparadas como descrito nos Exemplos 1, 3 e 6 acima.

O estudo foi um experimento cruzado completo de quatro-caminhos aleatórios, em um grupo de 18 voluntários adultos saudáveis. As doses intranasais foram administradas utilizando-se dispositivos Pfeiffer Unitdose. Cada indivíduo recebeu uma única pulverização dentro de uma
10 narina, para fornecer uma dose de fentanila de 0,1 mg. A dose Actiq[®] foi provida como uma pastilha contendo 200 µg (0,2 mg) de fentanila. A pastilha foi administrada dissolvendo-se na boca durante um período de aproximadamente 15 minutos. As amostras de plasma foram coletadas dos indivíduos e analisadas quanto ao teor de fentanila, utilizando-se um ensaio LC-MS-MS. Parâmetros
15 farmacocinéticos foram calculados dos dados de plasma.

Curvas de concentração de plasma versus tempo, para as três formulações intranasais e uma transmucosa são mostradas na Figura 2. Um resumo dos parâmetros farmacocinéticos é fornecido na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos parâmetros médios farmacocinéticos de fentanila

Formulação	T _{max} (min)	C _{max} (pg/ml)	AUC (pg/ml.h)	Biodisponibilidade relativa a Actiq [®] (%)
Solução de quitosano nasal	12	647	95747	166
Solução de pectina nasal	21	337	87079	147
Solução de poloxâmero + quitosano nasal	18	442	82614	143
Actiq [®] (transmucosa oral)	101	264	117840	(100)

20 Baseados nos resultados do estudo de carneiro descrito no Exemplo 7, o desempenho farmacocinético da solução de quitosano no estudo de voluntário humano pode ser considerado ser representativo de uma solução aquosa simples de fentanila. As formulações intranasais contendo pectina e uma mistura de poloxâmero e quitosano foram capazes de reduzir a C_{máx} para valores
25 de 52% e 68% respectivamente, em relação à solução de quitosano nasal.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para a ministração intranasal de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável, caracterizada pelo fato de compreender uma solução aquosa de

5 (i) 0,1 a 20 mg/ml de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável (expressa como base de fentanila);

(ii) 5 a 25 mg/ml de uma pectina tendo um grau de esterificação (valor de DE) de 5 a 30%,

10 (iii) um agente ajustador de osmolalidade íon não metálico selecionado de álcool poliidrico e açúcares;

contanto que a composição seja mais do que 97% livre de íons metálicos divalentes; e que a composição tenha um pH de 3,4 a 5,0 e que a composição tenha uma osmolalidade de 0,1 a 1,0 osmol/kg.

15 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente ajustador de osmolalidade é selecionado de manitol, sorbitol, dextrose, sacarose e trealose.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de compreender um sal farmacologicamente aceitável de fentanila.

20 4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato do sal farmacologicamente aceitável de fentanila ser citrato de fentanila.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de a pectina ter um valor de DE de 7 a 30%.

25 6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de a pectina ter um valor de DE de 10% a 25%.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de ser pelo menos 99% livre de íons metálicos divalentes.

8. Composição de acordo com qualquer uma das

reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de ter uma osmolalidade de 0,2 a 0,4 osmol/kg ou de 0,25 a 0,35 osmol/kg.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender uma solução aquosa de

5 (i) 0,2 a 16 mg/ml de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável (expressa como base livre de fentanila) e

(ii) 5 a 25 mg/ml de uma pectina tendo um valor de DE de 7 a 30%;

10 e ter um pH de 3,4 a 5,0 e uma osmolalidade de 0,25 a 0,35 osmol/kg.

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de ser adaptada para ser ministrada ao nariz na forma de gotas ou como uma pulverização.

15 11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de dor aguda ou crônica.

20 12. Uso de uma composição como definida na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para manufatura de um medicamento para a administração intranasal de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável a um paciente necessitando do mesmo, em que a composição compreende uma pectina tendo um grau de esterificação (valor de DE) de 5 a 30%, e um agente ajustador de osmolalidade íon não metálico selecionado de álcool poliídrico e açúcares, e é mais do que 97% livre de íons metálicos divalentes e tem uma osmolalidade de 0,1 a 1,0 osmol/kg.

25 13. Uso de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de a pectina ter um valor de DE de 7% a 30%.

14. Uso de acordo com as reivindicações 12 e 13, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de dor aguda ou crônica.

15. Dispositivo para pulverização, caracterizado pelo fato de ser carregado com uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

5 16. Processo para preparar uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de compreender misturar fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável com a pectina e o agente ajustador de osmolalidade íon não metálico em água.

Perfis de concentração médios em seguida à administração intranasal de soluções de fentanila em carneiros (n = 8, ± DP)

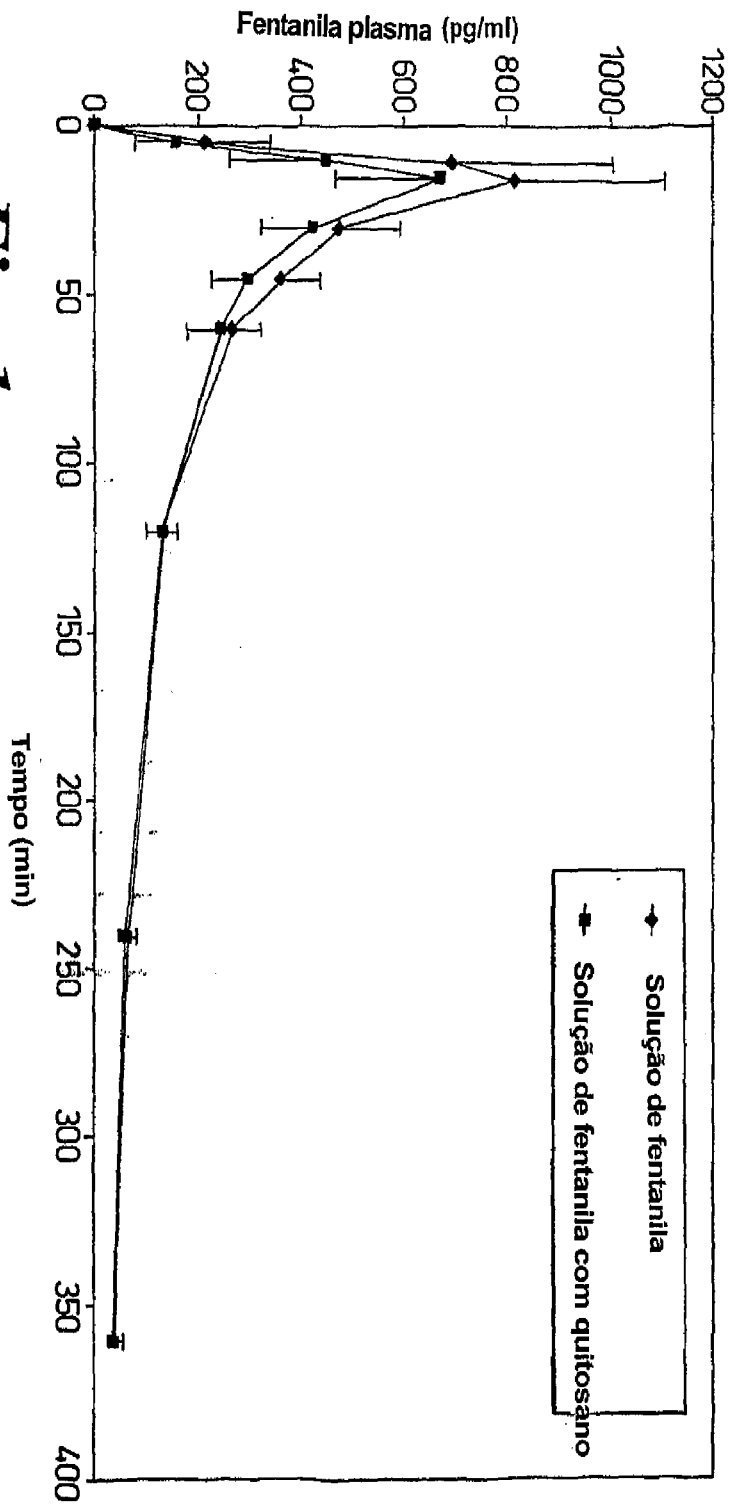


Fig. 1

Perfis de concentração de plasma em seguida à administração de fentanila por vias intranasal (100 mcg) e transmucosa oral (200 mcg) (media, n = 18)

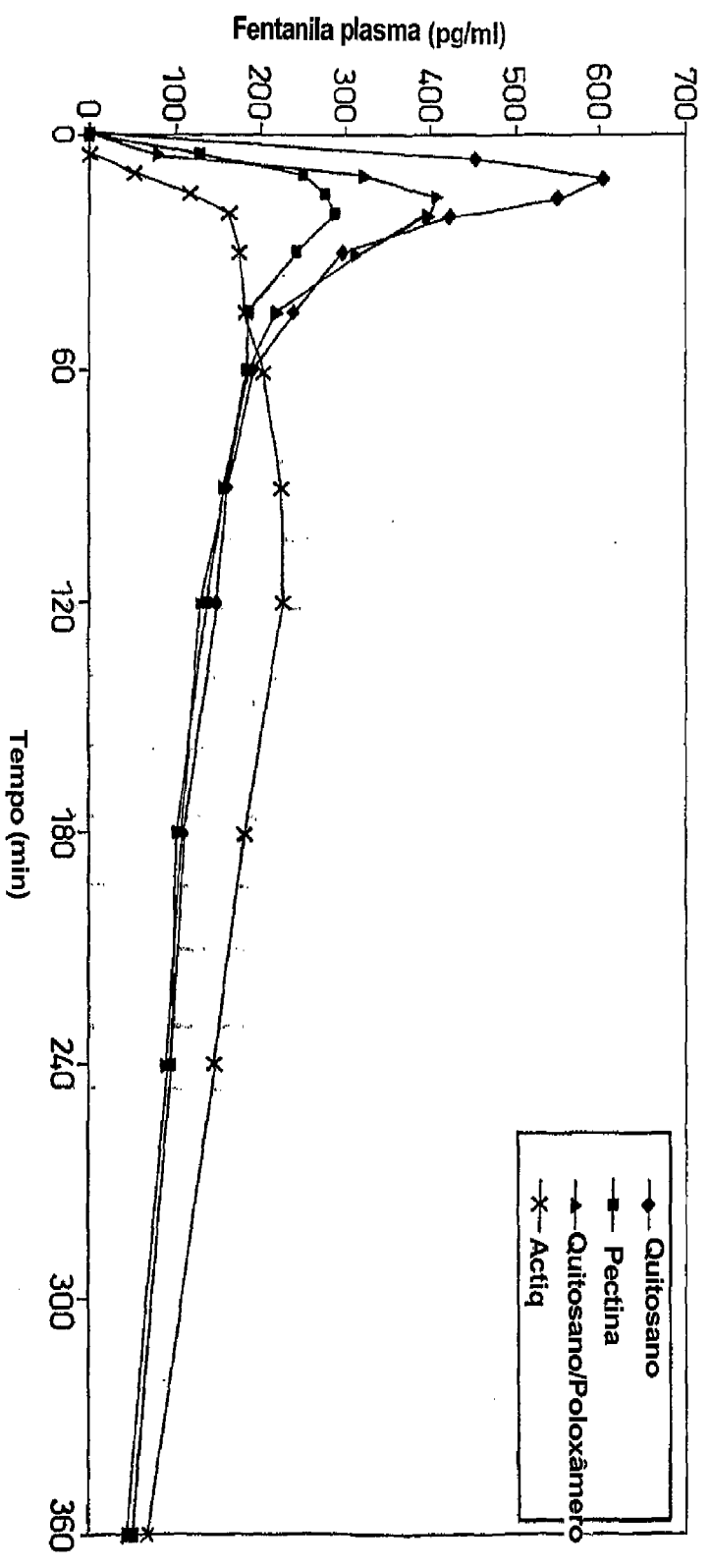


Fig. 2

RESUMO

“COMPOSIÇÃO PARA A MINISTRAÇÃO INTRANASAL DE FENTANILA OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, DISPOSITIVO PARA PULVERIZAÇÃO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO”

Esta invenção fornece uma composição para a ministração intranasal de fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável a um animal, que compreende uma solução aquosa de (i) fentanila ou um seu sal farmacologicamente aceitável e (ii) um aditivo farmacologicamente aceitável, selecionado de (a) uma pectina e (b) um poloxâmico e quitosano ou um sal ou seu derivado; desde que, quando a composição compreender uma pectina, ela é substancialmente livre de íons metálicos divalentes; e que, em comparação com uma simples solução aquosa de fentanila, administrada intranasalmente na mesma dose, provê uma concentração pico de plasma de fentanila ($C_{máx.}$), que é de 10 a 80% daquele obtido utilizando-se uma simples solução aquosa de fentanila, administrada intranasalmente em uma dose idêntica de fentanila.