

(11) Número de Publicação: **PT 1419765 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/20 (2007.10) **A61K 9/46** (2007.10)
A61K 31/4468 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2000.03.22**

(30) Prioridade(s): **1999.03.26 US 277424**
1999.06.08 US 327814

(43) Data de publicação do pedido: **2004.05.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.06.24**
126/2009

(73) Titular(es):

CIMA LABS INC.

10000 VALLEY VIEW ROAD EDEN PRAIRIE, MN
55344-9361 **US**

(72) Inventor(es):

SATHASIVAN INDIRAN PATHER **US**

JOHN HONTZ **US**

RAJENDRA K. KHANKARI **US**

JONATHAN D. EICHMAN **US**

JOSEPH R. ROBINSON **US**

(74) Mandatário:

GONÇALO DA CUNHA FERREIRA

AV. ENG. DUARTE PACHECO, TORRE 1 - 3º 1070-101

LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **MÉTODOS DE MANUFACTURA DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

MÉTODOS DE MANUFACTURA DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a métodos de manufatura de composições farmacêuticas e mais particularmente a métodos de manufatura de composições farmacêuticas para a administração oral de um medicamento, que contém um agente efervescente para melhorar a absorção oral do medicamento através das mucosas bucal, sublingual e gengival.

ESTADO DA TÉCNICA

Os efervescentes têm vindo a provar serem úteis e vantajosos para a administração oral. Ver Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume I, Segunda Edição. A. Lieberman, ed. 1989, Marcel Dekker, Inc. Conforme discutido no presente texto, e como comumente empregue, um comprimido efervescente é dissolvido em água para se obter uma bebida líquida, carbonatada ou gaseificada. Ver igualmente Patentes nos EUA nºs. 5,102,665 e 5,468,504 de Schaeffer. Nessa bebida, o efervescente ajuda a disfarçar o sabor dos medicamentos.

As composições efervescentes têm vindo a ser empregues para o uso como agentes de disfarce do sabor em formas de dosagem que não são dissolvidas em água antes da administração. Por exemplo, a Patente nos EUA nº. 4,639,368 descreve uma pastilha elástica contendo um medicamento capaz de ser absorvido, através da cavidade bucal, e contendo a quantidade de disfarce de sabor de um efervescente.

Mais recentemente, os efervescentes têm vindo a ser empregues para se obter uma dissolução rápida e/ou dispersão do medicamento na cavidade oral. Ver Patentes nos EUA nºs 5,178,878 e 5,223,264. O efervescente tende a estimular a produção de saliva fornecendo assim água adicional para ajudar na acção de efervescência. Estas formas de dosagem dão uma apresentação agradável ao medicamento, nomeadamente para pacientes que têm dificuldade em engolir comprimidos ou cápsulas. O pedido PCT WO 97/06786 descreve a absorção pré-gástrica de determinadas drogas usando formas de dosagem de desembolso rápido.

Várias propostas têm vindo a ser avançadas para a administração de várias drogas via mucosa oral. Quando as drogas são absorvidas a partir da mucosa oral, eles contornam o processo de metabolismo gastrointestinal e hepático. Isto pode conduzir a um início mais rápido da acção e/ou da absorção melhorada de um medicamento. Contudo, muitos compostos não penetram rapidamente a mucosa oral. Ver, p.ex. Christina Greffner, Clinical Experience with Novel Buccal and Sublingual Administration; NOVEL DRUG DELIVERY AND ITS THERAPEUTIC APPLICATION, editado por L.F. Prescott e W.S. Nimmo (1989); David Harris & Joseph R. Robinson, Drug Delivery via the Mucous Membranes of the Oral Cavity; JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Vol. 81 (Jan. 1992); Oral Mucosal Delivery, editado por M.J.Rathbone. Os compostos que podem ser bem absorvidos por via oral (através do tracto gastrointestinal) podem não ser bem absorvidos pela mucosa da boca porque a mucosa oral é menos permeável do que a mucosa intestinal e não oferece uma área de superfície tão grande quanto o intestino delgado.

Apesar destes e de outros esforços perante o aumento da permeação das drogas através da mucosa oral, tem havido necessidades não satisfeitas de métodos aperfeiçoados de administração de drogas através da mucosa oral.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

As composições farmacêuticas manufacturadas de acordo com a presente invenção compreendem um medicamento analgésico administrado por via oral em combinação com um agente efervescente usado como um melhorador de penetração para influenciar a permeabilidade do medicamento através da mucosa bucal, sublingual e gengival.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a método de manufactura de um comprimido de acordo com a reivindicação independente 1. Outras concretizações preferidas da invenção são definidas nas reivindicações dependentes. Um aspecto da presente invenção é o uso efervescente como melhorador de penetração para influenciar a absorção oral da droga. Os agentes efervescentes podem ser usados sozinhos ou em combinação com outros melhoradores de penetração, que conduzem a um aumento na taxa e medida de absorção do medicamento activo. Supõe-se que esse aumento possa aumentar a partir de um ou de todos os mecanismos que se seguem:

1. redução da espessura e/ou viscosidade da camada da mucosa;
2. alteração da junção impermeável;
3. indução de uma alteração na estrutura da membrana celular; e
4. aumento do ambiente hidrófobo dentro da membrana celular.

As presentes formas de dosagem deverão incluir uma quantidade de um agente efervescente efectivo para auxiliar a penetração da droga através da mucosa oral. O efervescente é fornecido numa quantidade entre 5% e 80% em peso, com base no peso do comprimido terminado e preferivelmente numa quantidade entre 30% e 80% em peso. Prefere-se, particularmente, que seja fornecido o

material efervescente suficiente, de forma que o gás produzido seja superior a cerca de 5cm³ mas inferior a cerca de 30cm³, após a exposição do comprimido a um ambiente aquoso. Contudo, a quantidade do agente efervescente tem que ser optimizada para cada droga específica.

O termo "agente efervescente" inclui compostos que produzem gás. Os agentes efervescentes preferidos produzem gás por meio de uma reacção química que tem lugar após a exposição do agente efervescente (um acoplamento efervescente) à água e/ou à saliva da boca. Esta reacção é muitas vezes o resultado de uma reacção de uma fonte de ácido solúvel e de uma fonte de dióxido de carbono tal como carbonato ou bicarbonato alcalino. A reacção destes dois compostos gerais produz gás de dióxido de carbono após o contacto com água ou saliva. Estes materiais activados por água têm que ser mantidos num estado geralmente anidro e com pouca ou nenhuma mistura absorvida ou numa forma hidratada estável, já que a exposição à água irá desintegrar prematuramente o comprimido. As fontes de ácido podem ser quaisquer umas que sejam seguras para o consumo humano e podem geralmente incluir ácidos comestíveis, ácidos, e anti-ácidos hidretos tais como por exemplo: cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, e succínico. As fontes de carbonato incluem um sal carbonato bicarbonato sólido seco, tais como, preferencialmente, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio, carbonato de magnésio e semelhantes. Estão também incluídos reagentes que desenvolvem oxigénio ou outros gases e que são seguros para o consumo humano.

O(s) agente(s) efervescente(s) da presente invenção não é(são) sempre baseado(s) numa reacção que forma dióxido de carbono. Os reagentes que desenvolvem oxigénio ou outros gases que são seguros para o consumo humano estão também considerados dentro do âmbito. Quando o agente efervescente inclui dois componentes mutuamente reactivos, tais como uma fonte de ácido e uma fonte de carbono, é preferível que ambos os componentes

reajam completamente. Assim, é preferível uma proporção equivalente de componentes que forneça equivalentes iguais. Por exemplo, se o ácido usado for diprótico, ou deveria ser usado o dobro da quantidade de uma fonte carbonato mono-reactiva, ou uma quantidade idêntica de uma base di-reactiva para se conseguir uma neutralização completa. Contudo, noutras concretizações na presente invenção, a quantidade quer de fonte de ácido quer de carbonato pode exceder a quantidade do outro componente. Isto pode ser útil para melhorar o gosto e/ou desempenho de um comprimido contendo um excesso de cada componente. Neste caso, é aceitável que a quantidade adicional de um dos componentes possa ficar não reagida.

As formas de dosagem incluem também, em quantidades adicionais às requeridas para a efervescência, uma substância de ajuste de pH. Para as drogas fracamente acídicas ou fracamente alcalinas, o pH do ambiente aquoso pode influenciar as concentrações relativas das formas ionizadas e não ionizadas da droga presente na solução de acordo com a equação Henderson-Hasselbach. As soluções de pH, nas quais um acoplamento efervescente foi dissolvido, são ligeiramente acídicas devido à produção de dióxido de carbono. O pH do ambiente local, i.e. saliva no contacto imediato com o comprimido e qualquer droga que possa ser dissolvida pela mesma, pode ser ajustado ao incluir no comprimido substâncias de ajuste de pH que permitam controlar as porções relativas das formas ionizadas e não ionizadas do medicamento. Desta forma, as presentes formas de dosagem podem ser optimizadas para cada droga específica. Se a droga não ionizado é conhecida ou suspeita de ser absorvida através da membrana celular (absorção transcelular) será preferível alterar o pH do ambiente local (dentro dos limites toleráveis para o sujeito) para um nível que favoreça a forma não ionizada da droga. De modo oposto, se a forma ionizada se dissolver mais rapidamente o ambiente local favorecerá a ionização.

A solubilidade aquosa da droga não deverá ser, de preferência, comprometida pela substância efervescente e pela substância de ajuste de pH, de forma que as formas de dosagem permitam uma concentração suficiente da droga na forma não ionizada. A percentagem da substância de ajuste de pH e do efervescente deverão por isso ser ajustados dependendo da droga.

As substâncias de ajuste de pH apropriadas para o uso na presente invenção incluem qualquer ácido fraco ou base fraca em quantidades adicionais às necessárias para a efervescência, ou de preferência, qualquer sistema tampão que não seja prejudicial à mucosa oral. As substâncias de ajuste de pH adequadas para uso na presente invenção incluem, mas não estão limitadas a, quaisquer ácidos ou bases anteriormente referidos como compostos efervescentes, fosfato dissódico hidrogenado, fosfato de sódio di-hidrogenado e o equivalente sal de potássio.

O ingrediente activo apropriado para o uso nas presentes formas de dosagem é uma droga analgésica de distribuição sistémica que é absorvível pelo corpo através da mucosa oral. As formas de dosagem são especialmente adequadas para drogas e outros ingredientes farmacêuticos que sofrem de uma perda significativa de actividade no lúmen do tracto gastrointestinal ou nos tecidos do tracto gastrointestinal durante o processo de absorção ou mediante a passagem através do fígado, após a absorção no tracto gastrointestinal. A absorção através da mucosa oral permite que a droga entre na circulação sistémica sem passar em primeiro lugar pelo fígado, e por isso a perda de actividade após a passagem através do fígado.

A forma de dosagem inclui um acoplamento efervescente, em combinação com outros ingredientes para melhorar a absorção do ingrediente farmacêutico através da mucosa oral e para melhorar o perfil de desintegração e as propriedades organolépticas da forma de dosagem. Por exemplo, a área de contacto entre a forma de dosagem e a mucosa oral, e o tempo de permanência da forma de dosagem na cavidade bucal podem ser melhoradas ao incluir um

polímero bio-adesivo no sistema de libertação da droga. Ver, p.ex. Mechanistic Studies on Effervescent-Induced Permeability Enhancement por Jonathan Eichman (1997). A efervescência, devido à sua propriedade de remoção do muco, poderá também melhorar o tempo de permanência do bio-adesivo aumentando assim o tempo de permanência para a absorção da droga. Os exemplos não limitativos de bio-adesivos usados na presente invenção incluem, por exemplo, Carbopol 934 P, Na CMC, Methocel, Policarbofil (Noveon AA-1), HPMC, alginato de Na, hialuronato de Na e outros bio-adesivos naturais ou sintéticos.

Para além dos agentes que produzem efervescência, uma forma de dosagem manufaturada, de acordo com a presente invenção, pode também incluir agentes adequados de desintegração não efervescentes. Os exemplos não limitativos de agentes de desintegração não efervescentes incluem: celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, crospovidona, amidos, amido de milho, fécula de batata, e amidos modificados derivados da mesma, edulcorantes, argilas, tais como bentonite, alginatos, gomas tais como ágar, guar, alfarroba, karaya, pectina e tragacanto. Os desintegrantes podem compreender até cerca de 20 por cento e de preferência entre 2 e cerca de 10% do peso total da composição.

Para além das partículas, de acordo com a presente invenção, as formas de dosagem podem também incluir deslizantes, lubrificantes, ligantes, edulcorantes, componentes adoçantes, aromatizantes e corantes. Pode ser usado qualquer componente adoçante ou aromatizante convencional. As combinações de adoçantes, componentes de aromatizantes ou componentes adoçantes e aromatizantes podem igualmente ser usados.

Os exemplos de ligantes que podem ser usados incluem acácia, tragacanto, gelatina, amido, materiais de celulose tais como metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio, ácidos algínicos e sais derivados dos mesmos, silicato de alumínio e magnésio, polietilenoglicol, goma de gúar, ácidos polissacarídeos,

bentonites, açúcares, açúcares invertidos e semelhantes. Os ligantes podem ser usados numa quantidade até 60 por cento do peso e de preferência cerca de 10 até 40 por cento do peso da composição total.

Os agentes de coloração podem incluir dióxido de titânio e corantes adequados à comida tais como os conhecidos como os corantes F.D. & C e agentes de coloração naturais tais como extracto de pele de uva, beterraba em pó, beta-caroteno, colorau, carmin, açafrão, paprica, etc. A quantidade de coloração usada pode variar entre cerca de 0.1 a cerca de 3.5 por cento do peso da composição total.

Os aromatizantes incorporados na composição podem ser escolhidos a partir de óleos aromatizantes sintéticos e óleos aromatizantes e/ou óleos naturais, extractos de plantas, folhas, flores, frutos e outros e combinações dos mesmos. Estas podem incluir óleo de canela, óleo de gaultéria, óleos de menta, óleo de cravo-da-índia, óleo de folha de louro, óleo de anis, eucalipto, óleo de tomilho, óleo de folha de cedro, óleo de noz-moscada, óleo de salva, óleo de amêndoas amargas e óleo de cássia. Úteis são também os aromas de baunilha, óleo de citrinos, incluindo limão, laranja, uva, lima e toranjas e essências de fruta, incluindo maça, pêra, morango, framboesa, cereja, ameixa, ananás, damasco, e outros. Os aromatizantes que foram considerados particularmente úteis incluem os sabores de laranja, uva, cereja, e gomas e misturas dos mesmos. A quantidade de aromatizante pode depender do número de factores, incluindo o efeito organoléptico desejado. Os sabores podem ser apresentados numa quantidade que varia entre 0.05 e 3 porcento do peso com base no peso da composição. Os sabores particularmente preferidos são os sabores a uvas e cerejas e os sabores a cítrinos tal como laranja.

Um aspecto da invenção fornece a manufactura de uma forma de dosagem de comprimido oral, sólido, adequado para a administração sublingual, bucal, gengival. Os enchimentos

excipientes podem ser usados para facilitar a formação de comprimidos. Os enchimentos auxiliarão de preferência também uma dissolução rápida da forma da dosagem na boca. Os exemplos, não limitativos, dos enchimentos adequados incluem: manitol, dextrose, lactose, sacarose, e carbonato de cálcio.

MÉTODO DE MANUFACTURA

Os comprimidos podem ser manufacturados ou por compressão directa, granulação húmida ou qualquer outra técnica de manufactura de comprimidos. Ver, p. ex. Patente nos EUA n°s. 5,178,878 e 5,223, 264. O comprimido pode ser um comprimido por camadas consistindo de uma camada de ingrediente activo situado entre uma camada de bio-adesivo e uma camada efervescente. Outras formas por camadas incluem os ingredientes abaixo referidos por camadas de diversas composições.

Nível de efervescência: entre 5% - 95%

Tamanho do comprimido: entre 3/16" - 5/8"

Dureza do comprimido: entre 5N e 80N

Via de administração: sublingual, bucal e gengival

A forma de dosagem pode ser administrada a um ser humano ou a outro mamífero colocando a forma de dosagem na boca do sujeito e mantendo-a na boca, tanto na adjacente à face (para a administração bucal), por baixo da língua (administração sublingual) e entre o lábio superior e a gengiva (para a administração gengival). A forma de dosagem começa a desintegrar-se espontaneamente devido à mistura na boca. A desintegração, e particularmente a efervescência, estimula a salivação adicional o que melhora mais a desintegração.

EXEMPLO 1

A forma da dosagem deverá incluir fentanilo, uma substância efervescente e de ajuste de pH de forma que o pH seja ajustado a neutro (ou ligeiramente superior) já que a pKa de fentanilo é 7.3. Com este pH, a solubilidade aquosa desta droga fracamente solúvel em água não seria indevidamente comprometida e

permitiria uma concentração suficiente da droga presente na fórmula não-ionizada.

Foram produzidas duas formulações de fentanilo, cada uma contendo 36% de efervescência. Estes comprimidos foram comprimidos usando punções côncavas de meia polegada.

COMPONENTE

<u>FORMA</u>	<u>COMPONENTE</u>	<u>QUANTIDADE</u> <u>(MG)</u>
PEQUENA	Fentanilo, citrato, USP	1.57
DESINTEGRAÇÃO	Lactose mono- hidratada	119.47
TEMPO	Celulose microcristalina, Siliciado	119.47
	Carbonato de sódio anidro	46.99
	Bicarbonato de sódio	105
	Ácido cítrico, anidro	75
	Polivinilpirrolidona, reticulada	25
	Estearato de magnésio	5
	Dióxido de silicone coloidal	2.5
	Massa total do comprimido	500

LONGA	Citrato de fentanilo, USP	1.57
DESINTEGRAÇÃO	Lactose mono- hidratada	270.93
TEMPO	Carbonato de sódio, anidro	40.00
	Bicarbonato de sódio	105
	Ácido cítrico, anidro	75
	Estearato de magnésio	5
	Dióxido de silicone coloidal	2.5
	Massa total do comprimido	500

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A invenção é relativa às indústrias farmacêutica e médica e à produção das formas de dosagem.

Lisboa, 24 de Junho de 2009.

REIVINDICAÇÕES

1. Um método de manufactura de um comprimido para administração directa oral de um medicamento analgésico distribuído sistemicamente através da mucosa oral de um sujeito, o referido método compreendendo:
 - (a). Combinando
 - i. uma quantidade farmacêutica efectiva de um medicamento para administração bucal, sublingual e gengival, e
 - ii. pelo menos uma substância para ajuste de pH numa quantidade que permita controlar as porções relativas de formas ionizadas e não ionizadas do medicamento,
 - iii. pelo menos um acoplamento efervescente activado pela saliva presente numa quantidade suficiente para aumentar a absorção do referido medicamento administrado pela via oral através da mucosa oral, em que a referida quantidade do referido pelo menos um acoplamento efervescente esteja entre 5% e 80% em peso do comprimido de forma a produzir a combinação; e
 - (b) usando a referida combinação para produzir o referido comprimido.
2. O método da reivindicação 1, em que o referido comprimido comprehende ainda pelo menos um bio-adesivo.

3. O método da reivindicação 1, em que o referido comprimido compreende ainda um agente de desintegração não-efervescente.
4. O método da reivindicação 1, em que o referido comprimido compreende ainda um ou mais deslizantes, lubrificantes, ligantes, adoçantes, aromatizantes e componente corante.
5. O método da reivindicação 1, em que o referido pelo menos um acoplamento efervescente activado pela saliva está presente numa quantidade de entre 20% e 80% em peso.
6. O método da reivindicação 6, em que o referido pelo menos um acoplamento efervescente está presente numa quantidade de entre 30% e 80% em peso.
7. O método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido pelo menos um acoplamento efervescente está presente numa quantidade suficiente para produzir o gás numa quantidade entre 5cm³ a 30 cm³.
8. O método da reivindicação 1, em que a referida dosagem sólida farmacêutica compreende ainda pelo menos um outro melhorador de penetração.
9. O método da reivindicação 1, em que a referida forma de dosagem sólida farmacêutica é um comprimido por camadas.
10. O método da reivindicação 1, que está adaptado para a administração bucal.

11. O método da reivindicação 1, que está adaptado para a administração gengival.
12. O método da reivindicação 1, que está adaptado para a administração sublingual.
13. O método da reivindicação 1, em que esse medicamento é fentanilo.
14. O método de acordo com a reivindicação 13, em que a referida substância de ajuste de pH é uma base fraca.

Lisboa, 24 de Junho de 2009.



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel. +49 (0)89 2399 - 0
Fax +49 (0)89 2399 - 4465



Schmidt, Karsten
Albihns GmbH
Bayerstrasse 83
80335 München
ALLEMAGNE

**For any questions about
this communication:**

Tel.: +31 (0)70 340 45 00

Reference P 001 763 EP	Application No./Patent No. 03029877.2 - 2123 / 1419765	Date 28.05.09
Applicant/Proprietor CIMA LABS INC.		

Decision to grant a European patent pursuant to Article 97(1) EPC

Following examination of European patent application No. 03029877.2 a European patent with the title and the supporting documents indicated in the communication pursuant to Rule 71(3) EPC dated 13.02.09 is hereby granted in respect of the designated Contracting States.

The request for amendments received at the EPO on 29.04.09 and any subsequent modifications agreed with the applicant have been taken into account.

Patent No. : 1419765
Date of filing : 22.03.00
Priority claimed : 26.03.99/USA 277424
: 08.06.99/USA 327814

Designated Contracting States
and Proprietor(s) : AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
CIMA LABS INC.
10000 Valley View Road
Eden Prairie, MN 55344-9361/US

This decision will take effect on the date on which the European Patent Bulletin mentions the grant (Art. 97(3) EPC).

The mention of the grant will be published in European Patent Bulletin 09/26 of 24.06.09.

Examining Division

Albrecht S

Terenzi C

Beeck M



Registered letter
EPO Form 2006A 12.07 22.05.09

to EPO postal service: 22.05.09