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

(21) BR 112019017752-3 A2

(22) Data do Depósito: 28/02/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 31/03/2020

(54) Título: SISTEMA DE LIBERAÇÃO TRANSMUCOSA PARA IDEBENONA, MÉTODO PARA PRODUÇÃO DO MESMO E USO DA IDEBENONA

(51) Int. Cl.: A61K 9/00; A61K 31/122; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/03/2017 DE 10 2017 104 277.6.

(71) Depositante(es): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG; SANTHERA PHARMACEUTICALS (SCHWEIZ) AG.

(72) Inventor(es): MICHAEL LINN; MARKUS MÜLLER; MARIUS BAUER.

(86) Pedido PCT: PCT DE2018100177 de 28/02/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/157888 de 07/09/2018

(85) Data da Fase Nacional: 26/08/2019

(57) Resumo: A invenção refere-se a um sistema de liberação transmucosa para idebenona, compreendendo uma fase externa, que contém pelo menos um polímero hidrofílico, e uma fase interna hidrofóbica, que contém idebenona e pelo menos uma substância hidrofóbica, em que a fase interna hidrofóbica é emulsionada na forma de gotículas na fase externa. A invenção é caracterizada pelo fato de que a fase interna hidrofóbica é estabilizada por pelo menos um emulsionante na fase externa. A invenção também se refere a um método para produzir o mesmo e ao seu uso como um medicamento.

SISTEMA DE LIBERAÇÃO TRANSMUCOSA PARA IDEBENONA

[001] A presente invenção refere-se a um sistema de liberação transmucosa para idebenona, a um método para a produção do mesmo e ao uso do tal sistema como um medicamento.

[002] Idebenona quando administrada oralmente é bem absorvida no trato gastrointestinal e é metabolizada muito rapidamente. Foi demonstrado que mais do que 98% da idebenona é metabolizada no "metabolismo de primeira passagem". A metabolização de idebenona no fígado leva à oxidação da cadeia lateral da idebenona, redução do anel de quinona, conjugação de sulfato e glicuronídeo e excreção renal subsequente. O metabolismo hepático alto neste caso reduz os níveis plasmáticos potencialmente altos do idebenona farmacologicamente ativo. Por causa deste alto "metabolismo de primeira passagem", a administração oral de idebenona requer doses altas do composto de modo a atingir níveis plasmáticos farmacologicamente eficazes no corpo. Estas doses altas podem levar a efeitos colaterais indesejáveis tais como diarreia.

[003] Estes problemas podem ser dirigidos administrando-se idebenona por meio de um sistema de liberação transmucosa. Sistemas de liberação transmucosa são películas finas com base em polímero contendo ingrediente ativo, que se aplicadas a uma membrana mucosa, especialmente a mucosa oral, liberam o ingrediente ativo diretamente nela. Estes sistemas de administração têm a vantagem de que o ingrediente ativo é, na maior parte, reabsorvido pela mucosa e assim o "metabolismo de primeira passagem", que tem que ser levado em conta no caso da forma de administração convencional de um ingrediente ativo na forma de tablete, é evitado.

[004] A administração de idebenona na forma de uma película oral é conhecida.

[005] Por exemplo, WO 2013/110442 A1 divulga a administração de

idebenona como uma película oral na base de uma solução sólida de idebenona em um polímero solúvel em água.

[006] WO 2013/107810 A1 divulga um sistema de liberação transmucosa com um material carreador na base de um polímero solúvel em água ou um derivado de celulose.

[007] WO 2008/0197691 A1 descreve uma forma de administração transmucosa para idebenona na base de um tablete rapidamente dissolvente.

[008] As formas de administração para idebenona na base de uma película oral fabricada de polímeros solúveis em água conhecidos da técnica anterior têm a desvantagem de que a idebenona está presente em uma solução sólida ou uma suspensão em um polímero solúvel em água. Como um composto altamente hidrofóbico, idebenona está presente em soluções sólidas em um estado química e/ou fisicamente instável, que pode resultar na recristalização de idebenona. Se idebenona está presente em uma suspensão, isto pode ter a desvantagem de reabsorbabilidade transmucosa reduzida. Suspensões aquosas de idebenona são, além disso, difíceis de produzir devido ao baixo ponto de fusão de idebenona, visto que elas podem ser secas apenas em temperaturas muito baixas sem mudar as propriedades físicas do ingrediente ativo (por exemplo, tamanho de partícula), e isto, dependente da espessura da camada, resulta em tempos de secagem muito longos que não podem ser implementados e são economicamente desvantajosos.

[009] O objetivo da presente invenção é superar as desvantagens acima mencionadas da técnica anterior. Especialmente, o objetivo da presente invenção é fornecer um sistema de liberação transmucosa para idebenona em que idebenona está presente em um estado dissolvido e química e fisicamente estável, que também pode ter um efeito benéfico sobre a reabsorbabilidade transmucosa. Além disso, o sistema de liberação transmucosa deve ser simples

e barato para produzir.

[010] O objetivo acima é abordado por um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com a reivindicação 1 que compreende uma fase externa hidrofílica que contém pelo menos um polímero hidrofílico, e uma fase interna hidrofóbica que contém idebenona e pelo menos uma substância hidrofóbica, em que a fase interna hidrofóbica é emulsionada na forma de gotículas na fase externa hidrofílica, e em que o sistema de liberação transmucosa é caracterizado em que a fase interna hidrofóbica é estabilizada por pelo menos um emulsionante na fase externa hidrofílica.

[011] O sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com a invenção é preferivelmente presente na forma de uma dispersão líquido-em-sólido.

[012] O ingrediente ativo é preferivelmente dissolvido na fase interna hidrofóbica que contém idebenona e pelo menos uma substância hidrofóbica, que é preferivelmente dispersa na forma de gotícula em uma fase sólida, externa com base em um polímero solúvel em água. Para estabilizar a emulsão, o sistema de liberação transmucosa contém pelo menos um emulsionante que estabiliza as duas fases com respeito à separação de fase.

[013] Um tal sistema tem a vantagem de que a idebenona pode ser preferivelmente dissolvida na substância hidrofóbica preferivelmente em uma concentração abaixo da sua concentração de saturação, que impede que o ingrediente ativo cristalize. Embora a produção de tal sistema seja preferivelmente com base em água, ao contrário daqueles sistemas em que idebenona está presente na forma de uma solução ou suspensão sólida, uma temperatura de secagem mais alta pode ser selecionada desde que o ingrediente ativo esteja presente em solução e não em uma forma sólida que é capaz de fusão. Assim, tempos de secagem aceitáveis que tornam possível a produção

comercial, economicamente aceitável de um tal sistema são obtidos.

[014] "Idebenona" é entendido como significando 2-(10-hidróxidecil)-5,6-dimetóxi-3-metil-cicloexa-2,5-dieno-1,4-diona, que é vendido por exemplo sob o nome comercial Raxone® da Santhera Pharmaceuticals.

[015] Em uma modalidade preferida do sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção, idebenona está presente substancialmente na fase interna hidrofóbica do sistema. "Substancialmente" é entendido como significando que idebenona está presente na fase interna hidrofóbica do sistema até mais do que 80% em peso, preferivelmente mais do que 85% em peso, e especial e preferivelmente mais do que 90% em peso, em relação à quantidade total de idebenona no sistema.

[016] Isto tem a vantagem de que idebenona está assim presente substancialmente em um estado dissolvido e consequentemente química e/ou fisicamente estável. Se idebenona está presente até menos do que 80 % em peso na fase interna hidrofóbica, isto tem a desvantagem de que muito idebenona está presente na forma de uma solução ou suspensão sólida na fase externa hidrofílica, que pode significativamente afetar adversamente a reabsorbabilidade transmucosa e a estabilidade do sistema e do ingrediente ativo.

[017] Em uma modalidade preferida do sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção, idebenona está presente dissolvido substancialmente na forma não cristalina, preferivelmente substancialmente na fase interna hidrofóbica.

[018] "Substancialmente" é entendido como significando que idebenona está presente até mais do que 80%, preferivelmente mais do que 85%, e especial e preferivelmente mais do que 90% em peso, na forma não cristalina, e que este idebenona não cristalino está presente até mais do que 80% em peso,

preferivelmente mais do que 85% em peso, e especial e preferivelmente mais do que 90% em peso, em relação à quantidade total de idebenona, na fase interna hidrofóbica do sistema.

[019] Isto tem a vantagem de que idebenona está assim presente dissolvido substancialmente na forma não cristalina, que pode resultar em melhor reabsorbabilidade transmucosa.

[020] Se idebenona está presente na forma não cristalina até menos do que 80% em peso, isto tem a desvantagem de que a reabsorbabilidade transmucosa e a estabilidade do sistema e do ingrediente ativo é significativamente afetada adversamente.

[021] Em uma outra modalidade preferida do sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção, idebenona está presente em uma concentração farmaceuticamente eficaz abaixo de sua concentração de saturação, preferivelmente substancialmente na fase interna hidrofóbica, preferivelmente em uma concentração que corresponde a 90%, preferivelmente 95%, da concentração de saturação de idebenona na fase interna hidrofóbica. A expressão “substancialmente” é entendida aqui como definido acima.

[022] A concentração de saturação de idebenona na fase interna hidrofóbica é dependente da composição da fase interna hidrofóbica, mas em uma modalidade especialmente preferida quantidades de cerca de 80 g/L a cerca de 110 g/L a 4 °C, preferivelmente de cerca de 90 g/L a cerca de 105 g/L a 4 °C, e de cerca de 120 g/L a cerca de 155 g/L na temperatura ambiente, preferivelmente de cerca de 130 g/L a cerca de 150 g/L na temperatura ambiente. A concentração de saturação neste caso é determinada como segue:

[023] Idebenona é adicionada em excesso à fase interna hidrofóbica, de modo que mesmo depois da agitação relativamente longa sedimentos sólidos de ingrediente ativo ainda estão presentes. Depois os sedimentos são removidos

por centrifugação. O sobrenadante resultante contém idebenona em sua concentração de saturação. Isto é determinado por análise, por exemplo, por meio de HPLC.

[024] Se idebenona está presente em uma concentração abaixo de sua concentração da saturação, isto tem a vantagem de que a recristalização de idebenona pode ser amplamente impedida, o que pode resultar em reabsorbabilidade transmucosa significativamente melhor e estabilidade melhorada do ingrediente ativo e do sistema.

[025] A fase externa hidrofílica do sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção compreende pelo menos um polímero hidrofílico. Um polímero hidrofílico é um polímero que contém grupos polares e/ou carregados que tornam o polímero solúvel em água.

[026] Estes polímeros hidrofílicos podem ser selecionados do grupo consistindo em amido e derivados do mesmo, ágar-ágar, gelatina e outras proteínas formadoras de gel, celulose e derivados da mesma, ácido algínico, galactomanano, carragenina e outras gomas vegetais, pululano, goma xantana, pectina e outros glucanos, dextrano, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, poli(met)acrilatos, polialquileno glicóis, polímeros de carboxivinila e/ou copolímeros dos mesmos.

[027] Em uma modalidade preferida, pelo menos um polímero hidrofílico compreende álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, um derivado de celulose e/ou copolímeros dos mesmos.

[028] Estes polímeros hidrofílicos têm a vantagem de que quando secos eles formam uma película estável fina que quando aplicada à mucosa se rompe dentro de um período de tempo farmaceuticamente aceitável e assim libera o ingrediente ativo. Isto tem a vantagem de disponibilidade relativamente rápida do ingrediente ativo e também de administração isenta de resíduos do

ingrediente ativo.

[029] A fase interna hidrofóbica do sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção compreende pelo menos uma substância hidrofóbica. Vantajosamente, a substância hidrofóbica é selecionada do grupo de substâncias hidrofóbicas farmaceuticamente aceitáveis, tais como miristato de isopropila, palmitato de isopropila, estearato de isopropila, oleato de isopropila, estearato de n-butila, laurato de n-hexila, oleato de n-decila, estearato de isooctila, estearato de isononila, isonanoato de isononila, palmitato de 2-etilhexila, laurato de 2-etilhexila, estearato de 2-hexildecila, éteres dialquílicos, álcoois, triglicerídeos de ácido graxo, tais como ésteres de triglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados e/ou insaturados, óleos sintéticos, semissintéticos e naturais, tais como óleo de oliva, óleo de amêndoa, óleo de abacate, óleo de girassol, óleo de soja, óleo de amendoim, óleo de semente de colza, óleo de palma, óleo de coco, óleo de palmiste, palmitato de 2-octildodecila, oleato de etila, oleato de oleíla, ecurato de oleíla, oleato de erucila e também misturas sintéticas, semissintéticas e naturais de tais ésteres, óleo de parafina, esqualeno ou esqualano, álcoois graxos com 6 a 18 átomos de carbono em cadeias retas e/ou ácidos do grupo ácido laurílico, ácido palmítico, ácido mirístico, aradidona, ácido oleico, ácido linolênico e ácido linoleico, salicilato de metila, citrato de tributila, citrato de trietila, eucaliptol, 1,2-propanodiol e/ou salicilato de metila.

[030] Em uma modalidade preferida, pelo menos uma substância hidrofóbica na fase interna hidrofóbica tem um valor de logP maior do que 1, preferivelmente maior do que 1,5, especial e preferivelmente maior do que 2.

[031] O coeficiente de partição de n-octanol/água K_{ow} (notações tais como "coeficiente de partição de octanol/água" também são habituais e corretas) é um coeficiente de partição adimensional conhecido à pessoa habilitada na técnica que indica a razão das concentrações de um produto químico em um

sistema de duas fases consistindo em n-octanol e água, e consequentemente é uma medição da hidrofobicidade ou hidrofilicidade de uma substância. O valor de logP é o logaritmo comum do coeficiente de partição de n-octanol/água K_{ow}. Em tal caso:

$$K_{ow} = \mathrm{P} = \frac{c_o^{Si}}{c_w^{Si}} \qquad \text{e} \qquad \log \mathrm{P} = \log \frac{c_o^{Si}}{c_w^{Si}} = \log c_o^{Si} - c_w^{Si}$$

com c_o^{Si} = concentração de um produto químico na fase rica em octanol e c_w^{Si} = concentração de um produto químico na fase rica em água.

[032] K_{ow} é maior do que um se uma substância for melhor solúvel em solventes semelhantes à gordura tais como n-octanol, menos do que um se a mesma for melhor solúvel em água. Correspondentemente, logP é positivo para substâncias lipofílicas e negativo para substâncias hidrofílicas. Visto que idebenona é uma substância muito hidrofóbica, idebenona preferivelmente dissolve em uma substância hidrofóbica com um valor de logP maior do que 1, preferivelmente maior do que 1,5, especial e preferivelmente maior do que 2. Em substâncias com um valor de logP negativo, idebenona está presente meramente na forma de uma suspensão ou em forma cristalina, que como estabelecido acima não é preferível.

[033] Em uma modalidade preferida, pelo menos uma substância hidrofóbica na fase interna hidrofóbica compreende citrato de tributila, citrato de trietila, eucaliptol, 1,2-propanodiol, salicilato de metila, ácido linoleico, ácido oleico e/ou misturas dos mesmos, mas não é limitada a estes.

[034] O sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção compreende pelo menos um emulsionante. “Emulsionante” é uma designação de auxiliares para produzir e estabilizar emulsões que em um sentido mais restrito também pode ser referido como agentes ativos de superfície ou tensoativos e usualmente estão presentes como substâncias oleosas a semelhante à cera, mas também empoadas. Para estabilizar emulsões durante

um período de tempo relativamente longo, auxiliares que impedem a segregação das duas fases óleo e água ao estado final termodinamicamente estável ou a retardam até que a emulsão tenha servido seu propósito são necessários. Isto pode ser obtido por estabilizadores e/ou emulsionantes.

[035] Exemplos de emulsionantes são sabões, sabões metálicos, sabões orgânicos, tais como oleatos ou estearatos de etanolamina, compostos sulfonados, tais como dodecil sulfato de sódio, compostos de amônio quaternário, álcoois graxos, tais como álcool laurílico, álcool cetílico, álcool estearílico ou álcool palmitílico, ésteres de ácido graxo parciais de álcoois poliídricos com ácidos graxos saturados, tais como monoestearato de glicerol, monoestearato de pentaeritritol, monoestearato de etileno glicol, monoestearato de propileno glicol, ésteres de ácido graxo parciais de álcoois poliídricos com ácidos graxos insaturados, tais como monooleato de glicerol, monooleato de pentaeritritol, outros ésteres de polioxietileno de ácidos graxos, tais como estearato de polioxietileno, produtos de polimerização de óxido de etileno e óxido de propileno com álcoois graxos, tais como éteres poliglicólicos de álcool graxo ou ácidos graxos, tais como etoxilatos de ácido graxo, polissorbatos, ésteres de sorbitano, mono- ou diglicerídeos e/ou éteres de ácido graxo de polioxietileno.

[036] Emulsionantes podem ser caracterizados pelo valor de HLB (HLB = equilíbrio hidrofílico-lipofílico = razão hidro-lipofílica). O valor de HLB é uma medição da solubilidade em água ou em óleo de tensoativos predominantemente não iônicos e da estabilidade das emulsões.

[037] O valor de HLB para tensoativos não iônicos pode ser calculado como segue

$$HLB = 20\,x\,\left(1 - \frac{M_l}{M}\right),$$

em que M_l é o peso molecular do teor lipofílico de uma molécula e M é o peso

molecular da molécula inteira. O fator 20 é um fator de escalonamento livremente selecionado. Uma escala de 0 a 20 assim resulta. Um valor de HLB de 1 é indicativo de um composto lipofílico: um composto químico com um valor de HLB de 20 tem um teor hidrofílico alto. Um valor entre 3 e 8 é designado para emulsionantes água-em-óleo, e um valor entre 8 e 18 para emulsionantes óleo-em-água.

[038] Em uma modalidade preferida, o sistema de liberação transmucosa é caracterizado pelo fato de que pelo menos um emulsionante tem um valor de HLB de 3 a 15. Emulsionantes tendo um valor de HLB nesta faixa são especialmente bem apropriados para estabilizar a fase interna hidrofóbica contendo idebenona, na fase externa hidrofílica contendo pelo menos um polímero hidrofílico. Emulsionantes tendo valores de HLB de mais do que 15 ou menos do que 3 têm a desvantagem de que eles não formam uma emulsão estável, e assim levam a sistemas de administração transmucosa instáveis para idebenona.

[039] Em uma modalidade preferida, pelo menos um emulsionante compreende polissorbatos, ésteres de sorbitano e/ou éteres de ácido graxo de polioxietileno ou misturas dos mesmos, tal como são conhecidos por exemplo sob os nomes comerciais Polissorbato 80, Span 83 ou 85 e Brij S2, mas não é restrito a estes.

[040] Além disso, é preferido que o sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção adicionalmente compreenda pelo menos um removedor de radical livre e/ou um antioxidante. Pelo menos um removedor de radical livre e/ou antioxidante é um composto químico que impede ou reduz a oxidação indesejável de outras substâncias, especificamente o ingrediente ativo, e assim age contra o envelhecimento do sistema de liberação transmucosa. Especificamente, removedores de radical livre e/ou antioxidantes são

distinguidos pelo fato de que eles impedem a degradação oxidativa, causada por oxigênio atmosférico, de moléculas sensíveis, aqui especificamente o ingrediente ativo que é contido.

[041] É especialmente preferido que pelo menos um removedor de radical livre seja vitamina E.

[042] Pelo menos um removedor de radical livre e/ou o antioxidante é preferivelmente contido no sistema de liberação transmucosa em uma quantidade de cerca de 0,05 a cerca de 0,2% em peso, e preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 0,2% em peso, em relação ao peso total do sistema de liberação transmucosa.

[043] Além disso, o sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção pode conter aditivos adicionais conhecidos à pessoa habilitada na técnica. Estes aditivos compreendem flavorizantes, corantes, substâncias mascaradoras de sabor, realçadores de permeação, adoçantes, enchedores, auxiliares líquidos, preferivelmente lipofílicos e/ou estabilizadores de pH.

[044] Além disso, é preferido que a fase interna hidrofóbica do sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção componha cerca de 30 a cerca de 60% em peso, e preferivelmente cerca de 40 a cerca de 50% em peso, em relação ao peso total do sistema de liberação transmucosa.

[045] Se a quantidade de cerca de 60% em peso for excedida, isto tem a desvantagem de que uma emulsão homogênea não pode mais ser produzida. Se a quantidade não chega até cerca de 30% em peso, a quantidade necessária de ingrediente ativo não pode mais ser acomodada no sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção.

[046] Além disso, é preferido que a fase externa hidrofílica do sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção componha cerca de 20 a cerca de 70% em peso, preferivelmente cerca de 30 a cerca de 40% em peso, em

relação ao peso total do sistema de liberação transmucosa.

[047] Se a quantidade de cerca de 70% em peso for excedida, isto tem a desvantagem de que uma emulsão homogênea não pode mais ser produzida.

[048] Se a quantidade não chega até cerca de 20% em peso, isto tem a desvantagem de que a quantidade necessária de ingrediente ativo não pode mais ser acomodada no sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção.

[049] Além disso, é preferido que o emulsionante componha cerca de 2 a cerca de 7% em peso, e preferivelmente cerca de 3 a cerca de 6,5% em peso, em relação ao peso total do sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção.

[050] Se a quantidade de cerca de 7% em peso for excedida, isto tem a desvantagem de que a emulsão sofre uma mudança física.

[051] Se a quantidade não chega até cerca de 2% em peso, isto tem a desvantagem de que a fase hidrofóbica não pode ser estabilizada na fase hidrofílica.

[052] O sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com a invenção tem uma área de superfície de cerca de 0,5 cm^2 a cerca de 10 cm^2, preferivelmente de cerca de 2 cm^2 a cerca de 8 cm^2.

[053] Neste caso, o sistema de liberação transmucosa de acordo com a invenção tem um peso por área unitária de cerca de 50 g/m^2 a cerca de 250 g/m^2, preferivelmente de cerca de 75 g/m^2 a cerca de 225g/m^2.

[054] Isto corresponde a uma espessura da camada de cerca de 20 µm a cerca de 500 µm, preferivelmente de cerca de 50 µm a cerca de 300 µm.

[055] O sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com a invenção dissolve na cavidade oral preferivelmente dentro de um período de tempo de menos do que cerca de 30 min, mais preferivelmente dentro de um

período de tempo de menos do que cerca de 15 min, e muito especial e preferivelmente dentro de um período de tempo de menos do que cerca de 10 min.

[056] A presente invenção refere-se ainda a um método para produzir o sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com a invenção. O método compreende as etapas:

a1) produzir uma solução aquosa compreendendo pelo menos um polímero hidrofílico;

a2) produzir uma segunda solução compreendendo idebenona e pelo menos uma substância hidrofóbica,

em que pelo menos uma das duas soluções das etapas a1) ou a2) adicionalmente compreende pelo menos um emulsionante;

b) misturar as duas soluções das etapas a1) e a2) de modo a obter uma emulsão; e

c) dispersar e secar a emulsão obtida na etapa b) de modo que a emulsão seca tenha um peso por área unitária de cerca de 50 a cerca de 250 g/m^2.

[057] A presente invenção refere-se ainda a um sistema de liberação transmucosa para idebenona obtenível de acordo com o método descrito acima.

[058] Finalmente, a presente invenção refere-se aos sistemas de liberação transmucosa para idebenona descritos em mais detalhe acima e aos sistemas de liberação transmucosa para idebenona obteníveis de acordo com o método descrito acima como um medicamento.

[059] Além disso, a presente invenção refere-se a um sistema de liberação transmucosa para idebenona no tratamento de ataxia de Friedreich, distrofia muscular de Duchenne, esclerose múltipla progressiva primária, neuropatia óptica hereditária de Leber.

[060] A invenção será debatida abaixo com referência aos exemplos não

limitativos.

Exemplo 1:

Amostra	PVA 4-88 [%]	Emulsionante [%]	valor de HLB do emulsionante	Fase interna hidrofóbica				Outro [%]	Avaliação
				MS [%] LogP = 2,24	DMI [%] LogP = -0,6	TBC [%] LogP = 4,7	EUC [%] LogP = 2,8		
38	39,90	---		---	25,00	25,00	---	0,10 de vitamina E	Nenhuma emulsão
45	38,80	4,74 PS80	15,0	47,46	---	---	---	0,11 de vitamina E	Boa
46	39,77	---		5,05	25,08	---	---	0,11 de vitamina E	Mudança física
47	38,32	4,19 PS80	15,0	23,86	---	---	23,93	0,14 de vitamina E	Boa
48	37,92	5,31 PS80	15,0	23,86	---	23,58	---	0,12 de vitamina E	Boa
49	39,95	---		---	49,93	---	---	0,13 de vitamina E	Não homogênea
50	39,59	---		---	24,73	---	24,65	0,12 de vitamina E	Mudança física
51	39,89	---		---	27,97	25,02	---	0,11 de vitamina E	Mudança

Amostra	PVA 4-88 [%]	Emulsionante [%]	valor de HLB do emulsionante	Fase interna hidrofóbica				Outro [%]	Avaliação
				MS [%] LogP = 2,24	DMI [%] LogP = -0,6	TBC [%] LogP = 4,7	EUC [%] LogP = 2,8		
									física
52	39,55	1,97 PS80	15,0	---	---	---	48,56	0,15 de vitamina E	Levemente não homogênea
53	39,42	5,45 PS80	15,0	---	---	22,92	22,94	0,10 de vitamina E	Boa
54	37,34	6,79 PS80	15,0	---	---	46,43	---	0,11 de vitamina E	Não homogênea
55	37,50	5,00 PS80	15,0	47,40	---	---	---	0,10 de vitamina E	Boa
56	36,40	8,00 PS80	15,0	---	---	45,50	---	0,10 de vitamina E	Mudança física
57	39,50	1,00 PS80	15,0	---	49,40	---	---	0,10 de vitamina E	Não homogênea
58	36,90	5,00 PS80	15,0	24,00	---	---	24,00	0,10 de vitamina E	Boa

Amostra	PVA 4-88 [%]	Emulsionante [%]	valor de HLB do emulsionante	Fase interna hidrofóbica				Outro [%]	Avaliação
				MS [%] LogP = 2,24	DMI [%] LogP = -0,6	TBC [%] LogP = 4,7	EUC [%] LogP = 2,8		
59	35,90	6,00 PS80	15,0	24,00	---	24,00	---	0,10 de vitamina E	Boa
60	39,60	6,00 PS80	15,0	14,00	---	19,00	14,00	0,10 de vitamina E	Boa
61	35,90	6,00 PS80	15,0	14,00	5,00	15,00	14,00	0,10 de vitamina E	Boa
64	32,10	6,00 Atmos 300 6,00 PS80	2,5 15,0 15,0	13,00	---	10,00	13,00	0,10 de vitamina E 0,10 de vit. E. TPGS 4,50 de sucralose 0,20 de azul patenteado	Não homogênea
75	36,90	6,00 PS80	15,0	10,00	---	19,00	18,00	0,10 de vitamina E	Boa
76	36,90	6,00 Brij S2	4,90	10,00	---	19,00	18,00	0,10 de vitamina E	Boa
77	36,90	4,00 PS80 2,00 Brij S2	15,0 4,9	10,00	---	19,00	18,00	0,10 de vitamina E	Boa
78	37,40	3,50 PS80	15,0	9,00	---	17,00	16,00	0,10 de vitamina E	Boa

Amostra	PVA 4-88 [%]	Emulsionante [%]	valor de HLB do emulsionante	Fase interna hidrofóbica				Outro [%]	Avaliação
				MS [%] LogP = 2,24	DMI [%] LogP = -0,6	TBC [%] LogP = 4,7	EUC [%] LogP = 2,8		
		1,50 Brij S2	4,90					1,00 de lima-limão 3,00 de hortelã-pimenta 1,50 de sucralose	
79	37,00	3,50 PS80 1,50 Brij S2	15,0 4,90	9,00	---	15,00	14,40	0,10 de vitamina E 5,00 de hortelã 3,00 de sabor de mascaramento 1,50 de sucralose	Boa

PVA 4-88: álcool polivinílico (fase externa hidrofílica)

PS80: Polissorbato 80

MS: salicilato de metila

TBC: citrato de tributila

EUC: eucaliptol

DMI: dimetil isosorbida

Atmos 300: mono- e diglicerídeos

[061] Os exemplos de acordo com a invenção 45, 47, 48, 53, 58 a 61 e 75 a 78 todos formam uma emulsão física e quimicamente estável. O exemplo de comparação 38, que não contêm nenhum emulsionante ou nenhuma substância hidrofóbica, não forma uma emulsão. Os exemplos de comparação 49 a 51, que não contêm nenhum emulsionante, são não homogêneos ou exibem mudanças físicas. O exemplo de comparação 52 exibe falta de homogeneidade leve, visto que ele não contém emulsionante o bastante. Os exemplos de comparação 54, 56 e 57 não são homogêneos, visto que eles não contêm nenhuma substância hidrofóbica. O exemplo de comparação 64 contém o emulsionante ATMOS 300 que não é de acordo com a invenção, o uso do qual leva a uma emulsão não homogênea.

Exemplo 2:

[062] A concentração de saturação de idebenona para uma composição exemplificada de acordo com a invenção foi determinada como segue.

[063] Idebenona é adicionada em excesso à fase interna hidrofóbica, de modo que mesmo depois da agitação relativamente longa sedimentos sólidos de ingrediente ativo ainda estão presentes. Depois os sedimentos são removidos por centrifugação. O sobrenadante resultante contém idebenona em sua concentração de saturação. Isto é determinado por análise, por exemplo, por meio de HPLC.

Quantidade [% em peso]	Ingrediente
0,17	vitamina E
6,74	Polissorbato 80
19,29	salicilato de metila
34,46	eucaliptol
36,44	citrato de tributila
2,89	Brij S2

[064] Na composição acima, idebenona tem uma concentração de saturação de 145 g/L na temperatura ambiente e de 103 g/L a 4°C.

REIVINDICAÇÕES

1. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona, compreendendo uma fase externa hidrofóbica que contém pelo menos um polímero hidrofílico, e uma fase interna hidrofóbica que contém idebenona e pelo menos uma substância hidrofóbica, em que a fase interna hidrofóbica é emulsionada na forma de gotículas na fase externa, caracterizado pelo fato de que a fase interna hidrofóbica é estabilizada por pelo menos um emulsionante na fase externa.

2. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que idebenona está presente substancialmente na fase interna hidrofóbica.

3. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que idebenona está presente dissolvida na forma não cristalina, preferivelmente substancialmente na fase interna hidrofóbica.

4. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que idebenona está presente em uma concentração farmaceuticamente eficaz abaixo de sua concentração de saturação, preferivelmente substancialmente na fase interna hidrofóbica, preferivelmente em uma concentração que corresponde a 90% da concentração de saturação de idebenona em pelo menos uma substância hidrofóbica.

5. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que pelo menos um polímero hidrofílico compreende álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, um derivado de celulose e/ou copolímeros dos mesmos.

6. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que

pelo menos uma substância hidrofóbica na fase interna hidrofóbica tem um valor de logP maior do que cerca de 1.

7. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma substância hidrofóbica na fase interna hidrofóbica compreende salicilato de metila, citrato de tributila, citrato de trietila, eucaliptol, 1,2-propanodiol, salicilato de metila, ácido linoleico, ácido oleico e/ou misturas dos mesmos.

8. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que pelo menos um emulsionante tem um valor de HLB de 3 a 15.

9. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que pelo menos um emulsionante compreende polisorbato, ésteres de sorbitano, éteres de ácido graxo de polioxietileno e/ou misturas dos mesmos.

10. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o sistema de liberação transmucosa para idebenona adicionalmente compreende pelo menos um removedor de radical livre.

11. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que pelo menos um removedor de radical livre compreende vitamina E.

12. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a fase externa hidrofóbica compõe 20 a 70% em peso, em relação ao peso total do sistema de liberação transmucosa para idebenona.

13. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com

qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a fase interna compõe 30 a 60% em peso, em relação ao peso total do sistema de liberação transmucosa para idebenona.

14. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o emulsionante compõe 2 a 7% em peso, em relação ao peso total do sistema de liberação transmucosa para idebenona.

15. Um método para produzir um sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, compreendendo as etapas:

a1) produzir uma solução aquosa compreendendo pelo menos um polímero hidrofílico;

a2) produzir uma solução compreendendo idebenona e pelo menos uma substância hidrofóbica,

em que pelo menos uma das duas soluções das etapas a1) ou a2) adicionalmente compreende pelo menos um emulsionante;

b) misturar as duas soluções das etapas a1) e a2) de modo a obter uma emulsão; e

c) dispersar e secar a emulsão obtida na etapa b) de modo que a emulsão seca tenha um peso por área unitária de cerca de 50 a cerca de 250 g/m^2.

16. Um sistema de liberação transmucosa para idebenona, obtenível pelo método de acordo com a reivindicação 15.

17. Uso do sistema de liberação transmucosa para idebenona de acordo com as reivindicações 1 a 14 e 16 como um medicamento, especialmente no tratamento de ataxia de Friedreich, distrofia muscular de Duchenne, esclerose múltipla progressiva primária, neuropatia óptica hereditária de Leber.

RESUMO

SISTEMA DE LIBERAÇÃO TRANSMUCOSA PARA IDEBENONA

A invenção refere-se a um sistema de liberação transmucosa para idebenona, compreendendo uma fase externa, que contém pelo menos um polímero hidrofílico, e uma fase interna hidrofóbica, que contém idebenona e pelo menos uma substância hidrofóbica, em que a fase interna hidrofóbica é emulsionada na forma de gotículas na fase externa. A invenção é caracterizada pelo fato de que a fase interna hidrofóbica é estabilizada por pelo menos um emulsionante na fase externa. A invenção também se refere a um método para produzir o mesmo e ao seu uso como um medicamento.