



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

(21) PI 0715154-3 A2



* B R P I 0 7 1 5 1 5 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 21/09/2007

(43) Data da Publicação: 04/06/2013
(RPI 2213)

(51) Int.Cl.:

A61K 9/00

A61K 47/10

(54) Título: FORMA GALÊNICA PARA ADMINISTRAÇÃO DE PELO MENOS UM PRINCÍPIO ATIVO POR VIA TRANSMUCOSA E UTILIZAÇÃO DE FORMA GALÊNICA

(30) Prioridade Unionista: 22/09/2006 FR 0653899

(73) Titular(es): MARC MAURY, PHILIPPE PEROVITCH

(72) Inventor(es): MARC MAURY, PHILIPPE PEROVITCH

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007051993 de
21/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/035020de
27/03/2008

(57) Resumo: FORMA GALÊNICA PARA ADMINISTRAÇÃO DE PELO MENOS UM PRINCÍPIO ATIVO POR VIA TRANSMUCOSA E UTILIZAÇÃO DE FORMA GALÊNICA. O objeto da invenção é uma forma galênica para administração de pelo menos um princípio ativo por via transmuscosa, caracterizada pelo fato de o dito princípio ativo estar em estado de dissolução estável e completa em uma solução hidroalcoólica compreendendo pelo menos 20% de álcool em massa, de maneira a permitir uma rápida absorção do dito princípio ativo através das mucosas da cavidade bucal e/ou da orofaringe. A invenção também se refere às utilizações da forma galênica.

"FORMA GALÊNICA PARA ADMINISTRAÇÃO DE PELO MENOS UM PRINCÍPIO ATIVO POR VIA TRANSMUCOSA E UTILIZAÇÃO DE FORMA GALÊNICA".

5 A presente invenção refere-se a uma forma galênica para administração sistêmica instantânea de pelo menos um princípio ativo por via transmucosa. A invenção também se refere a suas utilizações.

Atualmente, existe um grande número de ativos farmacêuticos destinados a serem auto-administrados
10 pelo próprio paciente.

Esta auto-administração efetua-se geralmente por via digestiva.

Entretanto, quando introduzidos no tubo digestivo e no estômago, os princípios ativos passam pelo efeito dito
15 de primeira passagem digestiva, alterações e perdas ligadas ao meio estomacal ou às variações das fisiologias intestinais. São em seguida submetidos a um efeito dito de "primeira passagem hepática" que provoca sua metabolização e/ou degradação mais ou
20 menos intensa, com constituição de vários metabolitos, a maioria inativos ou tóxicos.

A dose de princípios ativos realmente biodisponíveis é então extremamente pequena: apenas uma pequena parte residual da quantidade administrada continua válida
25 para produzir o efeito farmacologicamente esperado.

Assim, a título de exemplo, alguns hormônios, quando administrados por via digestiva, são destruídos em mais de 80%. Outras substâncias como o Sumatriptan têm uma biodisponibilidade residual reduzida a menos de 14% da
30 dose administrada. Também podem ser citados opióides analgésicos que têm uma biodisponibilidade que varia entre 10 e 40%.

Além disso, estes princípios ativos apresentam geralmente tempos de meia-vida muito pequenos,
35 inferiores aos tempos de alcance dos picos plasmáticos.

Também se sabe que o início da eficiência terapêutica

para o paciente ocorre não antes de 45 min após a ingestão, correspondendo ao tempo de absorção digestiva, de metabolização e de difusão vascular, tecidual e eventualmente intracelular.

5 De fato, aparecem dois grandes problemas.

O primeiro problema é que é preciso administrar ao paciente uma dose suficiente levando em conta a diluição e a dispersão no organismo, para que a parte significativamente ativa que alcança a zona afetada seja
10 eficaz. O segundo é o tempo de latência devido à metabolização e à difusão no organismo antes que a molécula aja e o paciente sinta seus efeitos.

Conhece-se outra via de administração, a via per/sublingual, que permite administrar medicamentos por
15 transposição passiva das mucosas sublinguais, das bochechas, gengivas, língua, palato ou faringe, em seguida pela passagem nas veias sublinguais e distribuição para a circulação geral, curto-circuitando assim a passagem digestiva e o metabolismo hepático.

20 Contudo, as formulações sublinguais existentes não são satisfatórias, especialmente devido ao fato de que a maioria dos medicamentos são instáveis e constituídos de moléculas por natureza insolúveis nos líquidos biológicos como a saliva. Elas são muitas vezes complexas e uma
25 grande parte das moléculas geralmente permanece na forma cristalina, tornando assim impossível sua absorção e, portanto, a passagem na circulação geral.

Subsiste então a necessidade de uma formulação galênica permitindo administrar uma quantidade imediatamente
30 biodisponível de princípio ativo, de maneira a poder tratar rápida e eficientemente sintomas dolorosos ou distúrbios debilitantes.

Para tal, a presente invenção propõe uma forma galênica para administração de pelo menos um princípio ativo
35 por via transmucosa, estando o dito princípio ativo em estado de dissolução estável e completa em uma solução hidroalcoólica compreendendo pelo menos 20% de álcool

em massa, de maneira a permitir uma rápida absorção do dito princípio ativo através das mucosas da cavidade bucal e/ou da orofaringe.

Por via transmucosa, entende-se qualquer transposição passiva de uma molécula lipofílica ou anfifílica através das mucosas linguais, sublinguais, gengivais, palatinas ou das bochechas, ou qualquer outra mucosa constitutiva da cavidade bucal e da orofaringe.

Por estado de dissolução estável e completa, entende-se um estado de dissolução que restitui o princípio ativo em estado molecular e pouco ionizado em seu meio de dissolução, estado de dissolução esse que previne qualquer eventualidade de recristalização inoportuna.

Os princípios ativos que podem ser formulados de acordo com a invenção são moléculas solúveis em misturas hidroalcoólicas. São preferencialmente de natureza lipofílica ou anfifílica e de pequeno peso molecular, inferior a 10.000Da.

De maneira preferencial, a forma galênica de acordo com a invenção apresenta-se na forma de uma solução hidroalcoólica compreendendo entre 20 e 95% de álcool em massa e um teor de água compreendido entre 5 e 80%. A passagem na circulação sistêmica do ou dos princípios ativos formulados de acordo com a invenção efetua-se então em solução hidroalcoólica com teor alcoólico variável, preferencialmente compreendido entre 20 e 95°.

De acordo com uma característica considerável da invenção, o álcool, presente em pelo menos 20% em massa, não atua apenas como solvente, mas também como promotor de uma absorção permucosa acelerada, cuja velocidade cresce em função da elevação do teor alcoólico utilizado. De acordo com um modo de realização preferido da invenção, a solução hidroalcoólica é realizada a base de água e etanol.

De acordo com outro modo de realização, a solução hidroalcoólica é realizada a base de água e álcool isopropílico.

A solução hidroalcoólica de acordo com a invenção também pode compreender um ou mais adjuvantes de dissolução do ou dos princípios ativos, como um polímero de tipo PEG (polietilenoglicol) de baixo peso molecular, álcool isopropílico, um tensoativo tal como o Cremophor ou um Polysorbate, e/ou misturas álcool-óleo. Também pode conter um aroma ou um edulcorante para suavizar a sensação gustativa, porém apenas se isto for indispensável, pois qualquer adição de excipiente(s) amputa a proporção da dose absorvida ao mesmo tempo em que reduz a velocidade de absorção per mucosa do ou dos princípios ativos.

De acordo com um modo de realização particular, quando os princípios ativos a serem administrados contiverem uma função ácida carbonila, a forma galênica de acordo com a invenção também poderá compreender um agente corretor de pH e/ou um agente sequestrante. De fato, os princípios ativos quem contêm uma função ácida carbonila podem reagir com os alcoóis primários e os alcoóis secundários para formar um éster. Esta reação leva à redução do teor em princípio ativo e ao aparecimento de impurezas, o que é incompatível com a preparação de um medicamento. A adição de pelo menos um agente corretor de pH limita a concentração em íon ácido H^+ induzindo a reação de esterificação, e a adição de pelo menos um agente sequestrante limita a concentração de íons metálicos catalisando esta reação, o que permite inibir a formação de ésteres dos princípios ativos contendo íons carbonilas. Preferencialmente, o agente corretor de pH é escolhido entre os carbonatos e bicarbonatos de sódio, os fosfatos monossódicos ou dissódicos, a trietanolamina, a soda cáustica (NaOH) e o potássio (KOH). O agente sequestrante é escolhido entre ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), etilenodiaminotetraacetato de cálcio e dissódico (E385), glucona-delta-lactona (E575), gluconato de sódio (E576), gluconato de potássio (E577) e tripolifosfato de sódio. A forma galênica de acordo com a invenção permite que

os princípios ativos transponham passivamente as mucosas da orofaringe em um prazo inferior a 20 segundos após a administração. Este prazo de absorção muito rápido permite prevenir qualquer estagnação da
5 solução e do ou dos princípios ativos na atmosfera bucal assim como sua mistura inoportuna com saliva suscetível de alterá-los, o que introduziria uma ruptura na continuidade e na estabilidade da dissolução do ou dos princípios ativos. Este curto
10 tempo também permite prevenir qualquer deglutição reflexa da solução e do ou dos princípios ativos que ela contém.

A passagem transmucosa de um princípio ativo apresentado em estado de dissolução de acordo com a
15 invenção para o lado da membrana epitelial externa, constituída de estruturas fosfolipídicas que absorvem passivamente as moléculas lipofílicas por afinidade eletiva, é baseada sobre uma atração osmótica para o outro lado da dita membrana, ao qual participam em
20 conjunto a concentração de princípio ativo dissolvido e a da solução alcoólica considerada. Quanto menor for o peso molecular da molécula lipofílica em estado de dissolução e maior o teor do álcool que atua como promotor de absorção, mais vivaz e potente será a
25 atração osmótica.

As mucosas da boca e da orofaringe possuem uma rede de microvasos muito densa, quase esponjosa, de forma que as moléculas, tanto de solvente alcoólico quanto de
princípio ativo dissolvido, que transpõem os poros
30 lipofílicos da membrana epitelial são instantaneamente capturadas pela microcirculação sanguínea e levadas para as veias sublinguais. Este fenômeno é acentuado pela presença do álcool que provoca uma vasodilatação e um aumento da vazão microvascular local das mucosas.

35 Devido a esta vazão circulatória localmente elevada, acrescida pelo álcool, nunca há equilíbrio de ambos os lados da membrana: a concentração na boca sempre fica

mais importante, até esgotamento do mecanismo por falta de moléculas a absorver.

Assim, a totalidade do álcool e do princípio ativo nele dissolvido de acordo com a invenção passa através da mucosa.

A utilização da forma galênica de acordo com a invenção permite administrar uma dose de princípio ativo que é imediatamente absorvida assim que for depositada em contato com a mucosa, para ser instantaneamente distribuída por via vascular para o conjunto do organismo, sem nenhum prazo para sua ação farmacológica e sem sofrer os efeitos consideráveis de passagens digestivas e hepáticas.

A solução hidroalcoólica com teor alcoólico de pelo menos 20% em massa de acordo com a invenção também apresenta a vantagem de solubilizar princípios ativos mesmo se forem pouco solúveis, e proteger a formulação farmacêutica de uma contaminação microbiológica sem ter que introduzir agente(s) de conservação antimicrobiano(s).

Ela permite a administração sistêmica instantânea em doses reduzidas e úteis de substâncias farmacológicas tais que, por exemplo, hormônios, anti-hormônios e quaisquer substâncias ativas sobre as glândulas endócrinas, hipocolesterolemiantes, antiinfeciosos, antivirais, antiparasitários, antiagregantes vasculares, moléculas que tratam a menopausa, andropausa ou esterilidade, anticoncepcionais-minuto, analgésicos, antiinflamatórios, substâncias anticancerosas, imunossuppressores, contra enxaquecas, antieméticos, antidiarréicos, antiespasmódicos, antialérgicos, antiarrítmicos, indutores de ereção, ansiolíticos, antidiabéticos, antihipertensivos, antiasmáticos, antiparkinsonianos e/ou antihistamínicos.

Em particular, a forma galênica de acordo com a invenção pode ser utilizada para a realização de medicamento destinado ao tratamento e/ou prevenção de crises de enxaqueca, síndromes diarréicas, crises alérgicas,

vômitos, sintomatologia nauseante, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndrome de Raynaud, distúrbios de ereção, depressões, transtornos do pânico, transtornos obsessivo-compulsivos (TOC), ansiedades de

5 tipo fobias sociais, distúrbios do sono ou do despertar, diabetes, afecções pulmonares e crises de asma, insuficiências hormonais cíclicas e dismenorréias, crises dolorosas inflamatórias debilitantes, doença de Parkinson ou afecções neuro-degenerativas.

10 Vantajosamente, a presente invenção oferece uma grande simplicidade de realização e uma estabilidade galênica muito boa: a regulação específica para cada molécula da solução água/álcool garante a solubilização do princípio ativo eliminando a maioria dos excipientes utilizados nas

15 formas farmacêuticas usuais e nas formas sublinguais tradicionais. Portanto, além de reduzir os custos de fabricação, ela permite diminuir os riscos de intolerância e as possíveis interações entre princípio(s) ativo(s) e excipientes. De maneira singular, os prazos de

20 ação são muito curtos, em particular comparados às lentidões de absorção dos medicamentos por via digestiva. A transmissão farmacológica quase instantânea permite que um paciente se auto-administre um produto para um efeito quase equivalente à eficiência de uma injeção intravenosa

25 rápida na circulação.

Além disso, como o princípio ativo não encontra nenhum obstáculo significativo para sua assimilação e distribuição instantânea no organismo, a dose de base administrada é muito pequena, a mais próxima da dose útil

30 para exercer a atividade farmacológica requerida. Esta dose é preferencialmente inferior a 300mg de princípio ativo.

Por outro lado, como a mucosa orofaríngea dispõe de uma superfície total de absorção extremamente ampla,

35 multiplicada pela vilosidade do tecido, a administração da forma galênica de acordo com a invenção é desprovida de qualquer risco de deglutição intempestiva ou de erro

de percurso. De fato, ela permite uma passagem permucosa extremamente rápida que previne qualquer dissolução salivar ou deglutição dos princípios ativos administrados, com a vantagem de não desestabilizar as
5 mucosas, por exemplo, com derivados tensoativos, como é o caso das formulações existentes.

Da mesma maneira, os efeitos do álcool são insignificantes. A título de exemplo, 2 a 4ml de etanol a 40°C provocariam apenas uma alcoolemia circulante
10 inferior a 8 ou 16mg por litro de sangue, seja, por exemplo, 31,25 a 62,5 vezes menor do que a tolerância legal francesa de 0,5g de álcool por litro de sangue.

De acordo com um aspecto da invenção, a forma galênica necessita um acondicionamento industrial específico, com
15 o fim de prevenir a degradação do ou dos princípios ativo em contato com o ar.

Um modo de realização particular consiste em utilizar um acondicionamento metaloplástico flexível opaco preenchido sob atmosfera de nitrogênio, para proteção da
20 estabilidade da composição e impermeabilidade ao oxigênio e às irradiações. Este acondicionamento garante a estabilidade no tempo dos princípios ativos dissolvidos em solução hidroalcoólica de acordo com a invenção.

Para conforto de uso pelo paciente e transporte
25 facilitado, pode-se preferencialmente recorrer a embalagens "stick" [sachês] na forma de envelopes impermeáveis específicos unidoses ou multidoses, contendo no máximo 5ml que é o volume de administração. Ainda mais preferencialmente, a forma galênica de acordo com a
30 invenção é acondicionada em sticks de dose única de 0,25 a 5ml, podendo fornecer uma dose adequada de princípio ativo.

De maneira vantajosa, este acondicionamento é facilmente transportado e permite uma utilização prática da forma
35 galênica a qualquer momento do dia. Outras características e vantagens ressaltarão dos exemplos da invenção a seguir.

I. Exemplo de aplicação com SUMATRIPTAN

O Sumatriptan é o maior medicamento para tratar enxaquecas do mercado. Contudo, esta molécula da família dos agonistas de Serotonina, quando administrada por via enteral, possui um prazo de ação de cerca de duas horas, grande demais diante da espera do paciente em sofrimento, e uma biodisponibilidade irrisória.

Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração de Sumatriptan. Tal administração permite produzir uma eficiência na altura cerebral em um prazo de apenas alguns minutos para uma dosagem compreendida, por exemplo, entre 5 e 10mg de Sumatriptan base.

Podemos citar três exemplos de formulação com Sumatriptan de acordo com a invenção.

1 - Exemplo de formulação de 1ml com 5mg de Sumatriptan:

- água destilada: 0,65ml
- etanol, álcool absoluto: 0,35ml
- Sumatriptan base: 5,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,3mg
- e/ou aroma qsp.

2 - Exemplo de formulação de 2ml com 10mg de Sumatriptan:

- água destilada: 1,30ml
- etanol, álcool absoluto: 0,70ml
- Sumatriptan base: 10,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,5mg
- e/ou aroma qsp.

3 - Exemplo de formulação de 0,75ml com 6mg de Sumatriptan:

- água destilada: 0,45ml
- etanol, álcool absoluto: 0,30ml
- Sumatriptan base: 6,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,5mg
- e/ou aroma qsp.

As formulações de acordo com a invenção mostram uma boa estabilidade no tempo.

A tabela abaixo apresenta resultados de estudos de

estabilidade após 3 meses, efetuados com o exemplo de formulação 3.

	Normas	J=0	J=3meses
<u>CARACTERES</u> • Aspecto • Cor • Odor	líquido marrom claro baunilha- caramelo	conforme conforme conforme	conforme conforme conforme
<u>ENSAIOS</u> <u>Pureza (HPLC)</u> • Impureza A • Impureza H • Impurezas desconhecidas • Impureza D • Impurezas desconhecidas	$\leq 0.60\%$ $\leq 0.30\%$ $\leq 0.20\%$ $\leq 0.50\%$ $\leq 0.20\%$	0.10% < 0.10% < 0.10% ND ND	0.12% < 0.10% < 0.10% ND ND
<u>Dosagem álcool etílico (CPG)</u>	40.0%	40.7%	39.0%
<u>DOSAGEM PRINCÍPIO</u> <u>ATIVO</u> <u>Teor de Sumatriptan (HPLC2)</u>	5.70 a 6.30 mg/dose	5.87	5.93
<u>CONTAMINAÇÃO MICROBIANA</u> • Bactérias • Leveduras e mofos • Escherichia coli	$\leq 1000/\text{ml}$ $\leq 100/\text{ml}$ ausência em 1g	< 10/ml < 10/ml ausência em 1g	

II. Exemplo de aplicação com LOPERAMIDA

A Loperamida é um antidiarréico, antiespasmódico e analgésico digestivo sintético de tipo opióide.

Geralmente, a dose desta molécula é de 2mg e se apresenta na forma de gélula ou solução ingerível.

Além disso, quando administrada por via digestiva, a Loperamida sofre uma primeira passagem digestiva que deixa disponível apenas 40% da dose administrada, e em seguida, sofre uma considerável metabolização hepática. O pico plasmático somente é atingido após duas horas e a quantidade da dose efetivamente biodisponível não é superior a 0,25mg dos 2mg administrados.

Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração de Loperamida. Tal administração permite proporcionar um alívio quase imediato para o paciente cujas síndromes dolorosa e

5 diarréica são significativamente reduzidas.

Podemos citar dois exemplos de formulação com Loperamida de acordo com a invenção.

1 - Exemplo de formulação de 0,5ml com 0,25mg de Loperamida:

- 10 - água destilada: 0,35ml
- etanol, álcool absoluto: 0,15ml
- Loperamida base: 0,25mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,20mg
e/ou aroma qsp.

15 2 - Exemplo de formulação de 1ml com 0,50mg de Loperamida:

- água destilada: 0,70ml
- etanol, álcool absoluto: 0,30ml
- Loperamida base: 0,50mg
20 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,30mg
e/ou aroma qsp.

III. Exemplo de aplicação com antialérgicos anti-histamínicos: LORATADINA e CETIRIZINA

Os antialérgicos anti-histamínicos são medicamentos cuja
25 função é melhorar o conforto dos sujeitos alérgicos. Agem especificamente sobre uma molécula que intervém de maneira preponderante nos mecanismos de inflamação e alergia: a histamina.

Entre os antialérgicos anti-histamínicos não sedativos
30 comumente utilizados, podemos citar a Loratadina e a Cetirizina. Além disso, na administração de 10mg destas moléculas por via digestiva, os picos plasmáticos somente são atingidos após uma hora, não sendo um tratamento apropriado para uma crise alérgica.

35 Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração de Loratadina ou de Cetirizina. Tal administração permite reduzir

eficientemente a intensidade das crises em um prazo bem curto, inferior a 15 minutos, que corresponde à passagem vascular do princípio ativo e sua distribuição periférica na altura tecidual para bloquear os receptores histamino-dependentes.

Além disso, como a reação alérgica sempre vem acompanhada de uma hipervascularização, a forma galênica de acordo com a invenção facilita o acesso aos territórios afetados.

Podemos citar três exemplos de formulação com Cetizirina de acordo com a invenção, e três exemplos de formulação com Loratadina de acordo com a invenção.

1 - Exemplo de formulação de 0,5ml com 1mg de Cetizirina:

- água destilada: 0,365ml
 - etanol, álcool absoluto: 0,135ml
 - Cetirizina base: 1,0mg
 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,2mg
- e/ou aroma qsp.

2 - Exemplo de formulação de 1ml com 3mg de Cetizirina:

- água destilada: 0,675ml
 - etanol, álcool absoluto: 0,325ml
 - Cetirizina base: 3,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,40mg
- e/ou aroma qsp.

3 - Exemplo de formulação de 1ml com 5mg de Cetizirina:

- água destilada: 0,575ml
- etanol, álcool absoluto: 0,425ml
- Cetirizina base: 5,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,6mg
- e/ou aroma qsp.

4 - Exemplo de formulação de 0,5ml com 1mg de Loratadina:

- água destilada: 0,365ml
- etanol, álcool absoluto: 0,135ml

- Loratadina base: 1,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,2mg
- e/ou aroma qsp.

5 - Exemplo de formulação de 1ml com 3mg de Loratadina:

- 5 - água destilada: 0,675ml
- etanol, álcool absoluto: 0,325ml
- Loratadina base: 3,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,4mg
- e/ou aroma qsp.
- 10 6 - Exemplo de formulação de 1,5ml com 5mg de Loratadina:
- água destilada: 1,075ml
- etanol, álcool absoluto: 0,425ml
- Loratadina base: 5,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,6mg
- 15 e/ou aroma qsp.

IV. Exemplo de aplicação com antieméticos: METOPIMAZINA E DOMPERIDONA

Os antieméticos como a Metopimazina ou a Domperidona são medicamentos comumente utilizados para tratar as crises de vômito. São geralmente administrados em dosagens compreendidas entre 10 e 15mg, na forma de comprimidos, comprimidos liofilizados, xaropes ou soluções ingeríveis. Entretanto, todas estas formas de administração apresentam uma inadequação terapêutica, pois as moléculas são muitas vezes expelidas pelos vômitos que devem tratar antes de fazer algum efeito. Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração de Metopimazina ou Domperidona. Tal administração evita o problema de expulsão do ativo por vômito e permite um efeito terapêutico quase imediato.

Podemos citar um exemplo de formulação com Metopimazina de acordo com a invenção, e um exemplo de formulação com Domperidona de acordo com a invenção.

1 - Exemplo de formulação de 1ml com 2mg de Metopimazina:

- água destilada: 0,675ml
- etanol, álcool absoluto: 0,325ml

- Metopimazina base: 2,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,2mg
- e/ou aroma qsp.

2 - Exemplo de formulação de 1ml com 2mg de
5 Domperidona:

- água destilada: 0,550ml
- etanol, álcool absoluto: 0,450ml
- Domperidona base: 2,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,20mg
- 10 e/ou aroma qsp.

V. Exemplo de aplicação com antinauseantes:
DIMENIDRINATO e DIFENIDRAMINA

Entre os antinauseantes disponíveis no mercado,
conhece-se especialmente o Dimenidrinato e a
15 Difenidramina.

Estas moléculas, administradas por via digestiva
apresentam uma forte metabolização hepática e um prazo
de ação retardado em relação à ingestão, com um mau
rendimento dose/eficiência.

20 Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a
invenção para a administração de Dimenidrinato ou de
Difenidramina. Tal administração permite uma
biodisponibilidade imediata de pequenas doses ativas e
um alívio rápido da sintomatologia nauseante.

25 Podemos citar um exemplo de formulação com
Dimenidrinato de acordo com a invenção, e um exemplo
de formulação com Difenidramina de acordo com a
invenção.

1 - Exemplo de formulação de 1ml com 5mg de
30 Dimenidrinato:

- água destilada: 0,650ml
- etanol, álcool absoluto: 0,350ml
- Dimenidrinato base: 5,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,3mg
- 35 e/ou aroma qsp.

2 - Exemplo de formulação de 1,5ml com 8mg de
Difenidramina:

- água destilada: 0,900ml
- etanol, álcool absoluto: 0,600ml
- Difenidramina base: 8,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,6mg

5 e/ou aroma qsp.

VI. Exemplo de aplicação com antiarrítmicos:

Atualmente, existem dois grandes antiarrítmicos, a Amiodarona e a Flecainida.

10 A Amiodarona é conhecida por tratar e prevenir as arritmias supraventriculares e ventriculares, sejam elas taquicardias supraventriculares, fibrilações auriculares, taquicardias arrítmicas da síndrome de Wolff Parkinson White, arritmias ventriculares severas ou ainda taquicardias ventriculares e fibrilações

15 ventriculares. A Amiodarona também é indicada na reanimação cardíaco-respiratória em caso de parada cardíaca ligada a uma fibrilação ventricular resistente aos choques elétricos externos.

Esta aplicação terapêutica antiga é eficiente, porém

20 produz efeitos colaterais importantes e debilitantes, ligados ao excesso de iodo ingerido e liberado para obter concentrações terapêuticas.

De fato, para que a Amiodarona seja biodisponível, é preciso que todo o organismo esteja saturado da

25 substância com o fim de liberá-la continuamente em seguida.

O tratamento de urgência é problemático, pois precisam ser administradas doses elevadas, a ação farmacológica é muito lenta, e o uso é limitado a uma administração

30 em meio hospitalar para poder observar os efeitos colaterais ligadas à medicação.

Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração de Amiodarona. Tal administração permite fornecer uma dose ativa

35 imediatamente absorvida pelo endocárdio, zona tecidual e orgânica do coração, que retém de maneira privilegiada a Amiodarona pelo mecanismo dito de

endocitose pelo simples contato do sangue circulante portador da Amiodarona, para uma quantidade limitada circulando na rede vascular.

A proporção dose/efeito é muito boa e pode permitir um
5 tratamento facilitado e rápido das crises sem hospitalização.

A invenção oferece então a possibilidade de administrar doses mínimas, que podem ser modificadas no decorrer do tempo, adaptadas ao status patológico e ao nível de
10 resposta terapêutica de cada paciente.

Podemos citar um exemplo de formulação com Amiodarona de acordo com a invenção.

Exemplo de formulação de 2ml com 25mg de Amiodarona:

- água destilada: 1ml
 - 15 - etanol, álcool absoluto: 1ml
 - Amiodarona base: 25,0mg
 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,6mg
- e/ou aroma qsp.

VII. Exemplo de aplicação com hormônios

20 Todos os hormônios administrados por via digestiva sofrem degradações no tubo digestivo seguidas de um hipermetabolismo hepático de primeira passagem que degrada suas estruturas estereoquímicas e fabrica metabolitos capazes de gerar efeitos colaterais.

25 Portanto, sua biodisponibilidade residual muitas vezes é bem pequena.

Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração de hormônios. Tal administração permite um envio e uma fixação sem
30 demora aos receptores hormonais teciduais, para uma atividade farmacológica eficiente com grande redução dos efeitos colaterais.

Entre os diferentes hormônios usados em hormonoterapia, podemos citar a DHEA
35 (Desidroepiandrosterona). Este hormônio é fabricado pelo organismo para servir de precursor aos estrogênios e androgênios. Sua taxa de fabricação

diminui muito com a idade.

Quando administrada por via digestiva, a DHEA sofre um metabolismo hepático considerável produzindo metabolitos causadores de efeitos colaterais androgênicos e até cancerígenos.

A presente invenção permite administrar a dose necessária de DHEA para compensar a deficiência hormonal ligada à idade, sem riscos de efeitos colaterais.

Podemos citar um exemplo de formulação com DHEA de acordo com a invenção.

Exemplo de formulação de 2ml com 10mg de DHEA:

- água destilada: 1,2ml

- etanol, álcool absoluto: 0,8ml

- DHEA base: 10,0mg

- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,6mg

e/ou aroma qsp.

Entre os hormônios conhecidos, também podemos citar o Estradiol, hormônio estrogênico, atualmente administrado por via permucosa nasal, com uma biodisponibilidade média reduzida, inferior a 25% da dose administrada.

Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção, de rápida distribuição vascular e tecidual, para a administração de Estradiol. Vantajosamente, tal administração permite compensar os incômodos às vezes debilitantes e repentinos ligados aos períodos de deficiência de taxa de estrogênios.

Exemplo de formulação de 0,5ml com 100µg de Estradiol:

- água destilada: 0,3ml

- etanol, álcool absoluto: 0,2ml

- Estradiol base: 100µg

- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,1mg

e/ou aroma qsp.

VIII. Exemplo de aplicação com antiinflamatórios analgésicos

Entre os antiinflamatórios analgésicos comumente

utilizados, conhecemos especialmente o Ibuprofeno, o Ketoprofeno e o Diclofenaco.

Quando administradas por via digestiva, estas moléculas têm um prazo de ação superior a uma hora e meia.

Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração destes antiinflamatórios analgésicos. Tal administração permite aliviar muito rapidamente dores diversificadas, sejam elas articulares, traumáticas, e até enxaquecas.

Podemos citar um exemplo de formulação com Diclofenaco de acordo com a invenção.

Exemplo de formulação de 1ml com 10mg de Diclofenaco:

- água destilada: 0,55ml

- etanol, álcool absoluto: 0,45ml

- Diclofenaco base: 10,0mg

- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,5mg
e/ou aroma qsp.

IX. Exemplo de aplicação com indutores de ereção

Três produtos dominam o mercado dos indutores de ereção: Sildenafil, Vardenafil e Tadalafil.

Estas moléculas apresentam uma biodisponibilidade por via oral muito pequena devido a uma considerável primeira passagem hepática. O efeito farmacológico e o pico plasmático destas moléculas requerem um prazo de 30 a 120 minutos, o que implica uma ingestão antecipada em relação ao momento em que é esperada a ereção.

Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração de indutores de ereção. Tal administração permite uma biodisponibilidade imediata do princípio ativo e, portanto, um efeito muito rápido, da ordem de alguns minutos.

Podemos citar dois exemplos de formulação com Sildenafil de acordo com a invenção, e dois exemplos de formulação com Tadalafil de acordo com a invenção.

1 - Exemplo de formulação de 1ml com 10mg de

Sildenafil:

- água destilada: 0,55ml
- etanol, álcool absoluto: 0,45ml
- Sildenafil base: 10,0mg
- 5 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,5mg
- e/ou aroma qsp.

2 - Exemplo de formulação de 1,5ml com 20mg de

Sildenafil:

- água destilada: 0,825ml
- 10 - etanol, álcool absoluto: 0,675ml
- Sildenafil base: 20,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,6mg
- e/ou aroma qsp.

3 - Exemplo de formulação de 0,5ml com 2mg de

15 Tadalafil:

- água destilada: 0,375ml
- etanol, álcool absoluto: 0,225ml
- Tadalafil base: 2,0mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,2mg
- 20 e/ou aroma qsp.

4 - Exemplo de formulação de 1ml com 5mg de Tadalafil:

- água destilada: 0,55ml
- etanol, álcool absoluto: 0,45ml
- Tadalafil base: 5,0mg
- 25 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,4mg
- e/ou aroma qsp.

X. Exemplo de aplicação com antiasmáticos

Os tratamentos atuais da asma por aerosolterapia são eficientes para assegurar a manutenção de uma broncodilatação mediana equilibrada, porém no caso de um broncoespasmo considerável e de rápida instalação, mostram-se totalmente ineficientes.

De fato, mais da metade dos antiasmáticos, como Salbutamol, Salmeterol e (R) Levosalbutamol, etc., administrados por inalação em aerossol, não ultrapassam a região orofaríngea ou são absorvidos pelo esôfago. Além disso, no caso de uma crise de

asma, o bloqueio respiratório e o nível periférico do broncoespasmo fazem com que os tratamentos por inalação sejam ineficientes. Uma crise de asma brutal e maciça necessita então uma intervenção de urgência e uma injeção subcutânea de antiasmático.

Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração de antiasmáticos. Tal administração permite que o paciente seja autônomo para enfrentar uma urgência e interromper rapidamente a crise por seus próprios meios, por uma via fácil e rápida e com um simples gesto.

As moléculas administradas de acordo com a invenção atingem imediatamente o coração direito para logo serem distribuídas pelas artérias pulmonárias ao conjunto dos tecidos bronquiais, induzindo a interrupção instantânea do broncoespasmo.

Podemos citar dois exemplos de formulação com Salbutamol de acordo com a invenção.

1 - Exemplo de formulação de 0,5ml com 0,25mg de Salbutamol:

- água destilada: 0,275ml
- etanol, álcool absoluto: 0,225ml
- Salbutamol base: 0,25mg
- edulcorante, sacarinato de sódio: 0,10mg

e/ou aroma qsp.

- ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, qsp ajustar o pH entre 2 e 5.

2 - Exemplo de formulação de 1ml com 0,5mg de Salbutamol:

- água destilada: 0,575ml
 - etanol, álcool absoluto: 0,425ml
 - Salbutamol base: 0,50mg
 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,3mg
- e/ou aroma qsp.

- ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, qsp ajustar o pH entre 2 e 5.

Podemos citar dois exemplos de formulação com (R)

Levosalbutamol de acordo com a invenção.

1 - Exemplo de formulação de 0,5ml com 0,25mg de (R)

Levosalbutamol:

- água purificada: qsp 0,5ml
- 5 - etanol, álcool absoluto: 0,15ml
- (R) Levosalbutamol base: 0,25mg
- ácido clorídrico, qsp ajustar o pH entre 2 e 5.

2 - Exemplo de formulação de 0,5ml com 0,5mg de (R)

Levosalbutamol:

- 10 - água purificada: qsp 0,5ml
- etanol, álcool absoluto: 0,15ml
- (R) Levosalbutamol base: 0,5mg
- ácido clorídrico, qsp ajustar o pH entre 2 e 5.
- aroma qsp.

15 XI. Exemplo de aplicação com antiparkinsonianos:
APOMORFINA e SELEGILINA

A doença de Parkinson é uma doença do sistema nervoso extrapiramidal que se caracteriza pela tríade "tremor, rigidez, acinesia".

- 20 O tratamento é geralmente com L-DOPA associado a um inibidor da Decarboxilase. Este tratamento ocasiona escapamentos farmacológicos chamados efeitos "On/Off". Durante estes efeitos, o paciente encontra-se em situação de reaparecimento da bradicinesia com perda
- 25 significativa da autonomia.

Existe atualmente um meio para interromper estes episódios por injeção subcutânea de cloridrato de Apomorfina com um prazo de ação entre 2 e 10 minutos e um tempo de ação entre 45 e 90 minutos.

- 30 Por via oral, a Apomorfina é quase totalmente metabolizada pelo fígado, com uma biodisponibilidade entre 1 e 2% da dose, estando todos os metabolitos inativos.

- 35 Pode-se utilizar a forma galênica de acordo com a invenção para a administração de Apomorfina. Tal administração permite que o paciente parkinsoniano interrompa seus estados "On/Off" ele próprio, em um

prazo de ação pelo menos tão curto que pela medicação subcutânea.

Por outro lado, para lutar contra os sintomas da doença de Parkinson, também existe a Selegilina utilizada em monoterapia ou como auxílio à L-DOPA terapia. Esta molécula, agonista da dopamina, apresenta por via oral uma biodisponibilidade absoluta muito breve e fraca. A utilização da forma galênica de acordo com a invenção para a administração da Selegilina permite uma absorção instantânea com uma atividade farmacológica quase imediata e completa.

Podemos citar dois exemplos de formulação com Apomorfina de acordo com a invenção, e dois exemplos de formulação com Selegilina de acordo com a invenção.

15 1 - Exemplo de formulação de 0,5ml com 3mg de Apomorfina:

- água destilada: 0,275ml
 - etanol, álcool absoluto: 0,225ml
 - Apomorfina base: 3,0mg
 - 20 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,2mg
- e/ou aroma qsp.

2 - Exemplo de formulação de 1ml com 5mg de Apomorfina:

- água destilada: 0,550ml
 - etanol, álcool absoluto: 0,450ml
 - 25 - Apomorfina base: 5,0mg
 - bissulfito de sódio: 0,5mg
 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,4mg
- e/ou aroma qsp.

30 3 - Exemplo de formulação de 0,5ml com 0,25mg de Selegilina:

- água destilada: 0,275ml
 - etanol, álcool absoluto: 0,225ml
 - Selegilina base: 0,25mg
 - bissulfito de sódio: 0,2mg
 - 35 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,2mg
- e/ou aroma qsp.

4 - Exemplo de formulação de 1ml com 0,5mg de

Selegilina:

- água destilada: 0,275ml
 - etanol, álcool absoluto: 0,225ml
 - Selegilina base: 0,5mg
 - 5 - bissulfito de sódio: 0,4mg
 - edulcorante, sacarinato de sódio: 0,2mg
- e/ou aroma qsp.

Evidentemente, a invenção não está limitada aos
exemplos representados e descritos acima, mas, pelo
10 contrário, cobre todas as variantes.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma galênica para administração de pelo menos um princípio ativo por via transmucosa, caracterizada pelo fato de o dito princípio ativo estar em estado de dissolução estável e completa em uma solução hidroalcoólica compreendendo pelo menos 20% de álcool em massa, de maneira a permitir uma rápida absorção do dito princípio ativo através das mucosas da cavidade bucal e/ou da orofaringe.
2. Forma galênica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o pelo menos um princípio ativo ter um peso molecular inferior a 10.000 Da.
3. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de o teor alcoólico da solução hidroalcoólica estar compreendido entre 20 e 95°.
4. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de a solução hidroalcoólica compreender entre 20 e 95% de álcool e entre 5 e 80% de água em massa.
5. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de a solução hidroalcoólica compreender pelo menos etanol.
6. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de a solução hidroalcoólica compreender pelo menos álcool isopropílico.
7. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizada pelo fato de a solução hidroalcoólica compreender um ou mais adjuvantes de dissolução.
8. Forma galênica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de os adjuvantes de dissolução serem escolhidos entre os polímeros de tipo polietilenoglicol de baixo peso molecular, os tensoativos, o álcool isopropílico e/ou misturas álcool-óleo.

9. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizada pelo fato de a solução hidroalcoólica compreender um aroma e/ou um edulcorante para suavizar a sensação gustativa.
- 5 10. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizada pelo fato de o princípio ativo conter uma função ácida carbonila e pelo fato de a solução hidroalcoólica compreender um agente corretor de pH e/ou um agente seqüestrante.
- 10 11. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizada pelo fato de permitir que o(s) princípio(s) ativo(s) transponha(m) passivamente as mucosas da orofaringe em um prazo inferior a 20 segundos após a administração.
- 15 12. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizada pelo fato de o volume de administração ser inferior a 5 ml.
13. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizada pelo fato de
- 20 estar acondicionada por meio de um recipiente flexível, garantindo a estabilidade ao longo do tempo do(s) princípio(s) ativo(s) em sua dissolução.
14. Forma galênica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de o recipiente apresentar-se
- 25 na forma de uma embalagem estanque unidose ou multidoses, contendo no máximo 5ml.
15. Forma galênica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizada pelo fato de o ou os princípio(s) ativo(s) ser(em) escolhido(s) entre
- 30 hormônios, anti-hormônios e quaisquer substâncias ativas sobre as glândulas endócrinas, hipocolesterolemiantes, antiinfecciosos, antivirais, antiparasitários, antiagregantes vasculares, moléculas que tratam a menopausa, andropausa ou esterilidade, anticoncepcionais-
- 35 minuto, analgésicos, antiinflamatórios, substâncias anticancerosas, imunossuppressores, contra enxaquecas, antieméticos, antidiarréicos, antiespasmódicos,

antialérgicos, antiarrítmicos, indutores de ereção, ansiolíticos, antidiabéticos, antihipertensivos, antiasmáticos, antiparkinsonianos e/ou antihistamínicos.

16. Utilização de forma galênica, caracterizada pelo
5 fato de a forma galênica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15 ser utilizada para a realização de medicamento destinado ao tratamento e/ou prevenção de crises de enxaqueca, síndromes diarreicas, crises alérgicas, vômitos, sintomatologia nauseante, arritmias
10 supraventriculares e ventriculares, síndrome de Raynaud, distúrbios de ereção, depressões, transtornos do pânico, transtornos obsessivo-compulsivos (TOC), ansiedades de tipo fobias sociais, distúrbios do sono ou do despertar, diabetes, afecções pulmonares e crises
15 de asma, insuficiências hormonais cíclicas e dismenorréias, crises dolorosas inflamatórias debilitantes, doença de Parkinson ou afecções neuro-degenerativas.

RESUMO

"FORMA GALÊNICA PARA ADMINISTRAÇÃO DE PELO MENOS UM PRINCÍPIO ATIVO POR VIA TRANSMUCOSA E UTILIZAÇÃO DE FORMA GALÊNICA".

- 5 O objeto da invenção é uma forma galênica para administração de pelo menos um princípio ativo por via transmucosa, caracterizada pelo fato de o dito princípio ativo estar em estado de dissolução estável e completa em uma solução hidroalcoólica compreendendo pelo menos 20%
- 10 de álcool em massa, de maneira a permitir uma rápida absorção do dito princípio ativo através das mucosas da cavidade bucal e/ou da orofaringe. A invenção também se refere às utilizações da forma galênica.