



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

(21) PI 0716995-7 A2

(62) Data de Depósito do Pedido Original:
PI0621691 - 19/12/2006

(22) Data de Depósito: 27/09/2007

(43) Data da Publicação: 15/10/2013
(RPI 2232)



(51) Int.Cl.:
A61M 15/00

(54) Título: MÉTODOS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE UM LÍQUIDO, E PARA APLICAÇÃO DE GOTÍCULAS LÍQUIDAS OU LÍQUIDO ATOMIZADO CONTENDO UMA SUBSTÂNCIA ATIVA NO INTERIOR DA BOCA DE UM INDIVÍDUO, DISPOSITIVO DE PULVERIZAÇÃO, USO DE UM LÍQUIDO, KIT, E, USO DE UM KIT

(30) Prioridade Unionista: 24/07/2007 US 60/951619,
27/09/2006 DK PA 2006 01246

(73) Titular(es): Niconovum AB

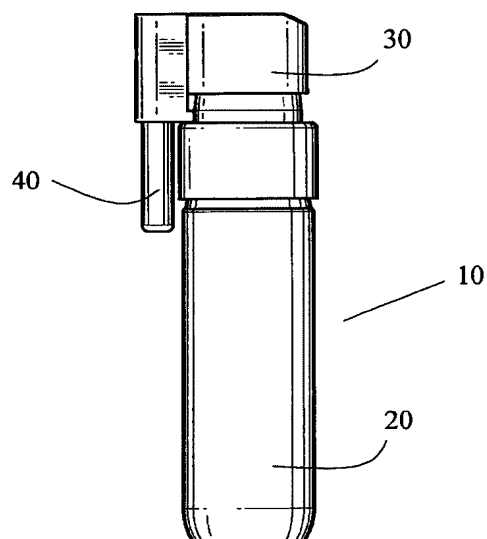
(72) Inventor(es): Anders Axelsson, Karl Olov Fagerström

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007008420 de
27/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/037470de
03/04/2008

(57) Resumo: MÉTODO E APARELHO PARA TRANSMITIR DADOS. Uma implementação fornece um transmissor que separa porções seqüenciais de dados em um primeiro conjunto de dados por intervalos de tempo permitindo um modo de economia de energia (1005). O transmissor transmite as porções seqüenciais de dados separadas por respectivos intervalos de tempo tendo comprimentos configurados para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia entre as porções de dados de recepção seqüencialmente transmitidas do primeiro conjunto de dados (1010). O transmissor separa as porções seqüenciais de dados em um segundo conjunto por intervalos de tempo que não são de comprimento suficiente para permitir um receptor entrar e sair de um modo de economia de energia durante os intervalos de tempo (1015). O segundo conjunto de dados é depois transmitido (1020).



“MÉTODOS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE UM LÍQUIDO, E PARA APLICAÇÃO DE GOTÍCULAS LÍQUIDAS OU LÍQUIDO ATOMIZADO CONTENDO UMA SUBSTÂNCIA ATIVA NO INTERIOR DA BOCA DE UM INDIVÍDUO, DISPOSITIVO DE PULVERIZAÇÃO, USO DE UM LÍQUIDO, KIT, E, USO DE UM KIT”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um método para administrar uma substância ativa via cavidade oral, substância ativa referido método permite um rápido início de ação e uma absorção aperfeiçoada da substância ativa. A substância ativa é administrada em forma de gotículas de uma composição líquida compreendendo a substância ativa ou, alternativamente, em forma de um aerossol ou de um líquido atomizado compreendendo a substância ativa. Os melhoramentos são obtidos por meio de administração da substância ativa numa parte relativamente limitada da cavidade oral, ou seja o vestíbulo oral, notavelmente o vestíbulo labial e/ou o bucal.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A cavidade oral e bucal foi usada para a administração de substâncias ativas há muitos anos. Esta via de administração tem sido particularmente atraente para evitar metabolismo de primeira passada ou, p. ex., para formas de dosagem vantajosas para aplicação sob a língua para se obter uma rápida absorção (p. ex., administração sublingual de nitratos de glicerila para aliviar sintomas associados com *angina pectoris*).

No entanto, ainda se necessita de melhoramentos com relação à rápida absorção e disponibilidade de uma substância ativa; a seguir, a nicotina é usada como um exemplo não-limitante de uma substância ativa.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a um sistema e método para a administração oral de um líquido contendo uma substância ativa a um indivíduo para absorção aumentada no fluxo sanguíneo do indivíduo.

O método inclui as etapas de proporcionar um dispositivo de fornecimento contendo o líquido e apresentando um bocal para dirigir o líquido numa direção definida durante o fornecimento; dirigir o bocal para uma área localizada da boca do indivíduo sendo particularmente vantajoso para absorção aumentada e início de ação mais rápido da substância ativa relativamente a outras áreas da boca e/ou de toda a boca; e fornecer uma quantidade determinada do líquido diretamente na área localizada usando o dispositivo de fornecimento.

O método também é usado para aplicar gotículas líquidas ou líquido atomizado contendo uma substância ativa no interior da boca de um indivíduo para absorção aumentada no fluxo sanguíneo do indivíduo, que inclui as etapas de posicionar um dispositivo de pulverização contendo o líquido e apresentando um bocal para pulverizar o líquido numa direção definida, dirigir o bocal no sentido do vestíbulo oral da boca do indivíduo, e pulverizar uma quantidade determinada de referido líquido no vestíbulo oral.

O dispositivo de pulverização para administrar uma substância ativa na cavidade oral de um indivíduo que inclui um recipiente capaz de armazenar um líquido contendo uma substância ativa, e um bocal construído de forma a dispensar o líquido contendo a substância numa direção definida e diretamente em uma área localizada da boca de um indivíduo, sendo que a área localizada é o vestíbulo oral.

O dispositivo de pulverização inclui um recipiente que contém um líquido que inclui uma substância ativa, e o recipiente é equipado com um bocal para pulverizar o líquido no vestíbulo oral.

O precedente esboçou de forma bastante ampla as características e vantagens técnicas da presente invenção para que a descrição detalhada da invenção a seguir possa ser melhor compreendida. Descreve-se a seguir vantagens e características adicionais da invenção que formam o objeto das reivindicações da invenção. Aqueles versados na arte deveriam considerar

que o conceito e a concretização específica revelados podem ser facilmente usados como uma base para modificar ou projetar outras estruturas para realizar os mesmos objetivos da presente invenção. Aqueles versados na arte também deveriam compreender que referidas construções equivalentes não se afastam do espírito e escopo da invenção como apresentados nas reivindicações anexas. As características inéditas que se acredita serem características da invenção, tanto no que se refere a sua organização como também ao método de operação, em conjunto com vantagens e objetos adicionais, serão melhor compreendidas a partir da descrição a seguir quando consideradas em conexão com as figuras anexas. No entanto, deve-se compreender de forma expressa que cada uma das figuras é proporcionada apenas com o objetivo de ilustração e descrição e não devem ser compreendidas como uma definição dos limites da presente invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Para uma compreensão mais completa da presente invenção faz-se referência agora às descrições a seguir consideradas em conjunto com o desenho anexo, em que:

A FIG. 1 mostra uma concretização exemplar de um dispositivo de fornecimento em forma de recipiente com um bocal de pulverização atomizador adaptado para fornecer uma quantidade medida de líquido como um pulverização em uma área localizada de uma boca. O dispositivo de fornecimento 10 compreende um líquido recipiente 20, e um mecanismo de pulverização de atomização 30 apresentando um bocal 40;

a FIG. 2 mostra o bocal do dispositivo de fornecimento na FIG. 1 em duas posição alternativas, dobrado contra o dispositivo 40 e estendido para uso 50;

a FIG. 3 mostra o dispositivo de fornecimento exemplar da FIG. 1 & 2 em uso, em um exemplo dos métodos aqui divulgados. O dispositivo de fornecimento 10 com bocal 40 estendido é posicionado de

forma a fornecer o líquido contendo uma substância ativa (p. ex., nicotina) no vestibulo oral 70 em forma de um pulverização atomizado 60;

a FIG. 4 mostra medições de concentrações circulantes de nicotina de amostras de sangue retiradas de uma cânula inserida antes da pulverização de um líquido contendo nicotina como a substância ativa e, em seguida, após 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos. A linha tracejada com pontos de dados quadrados representa concentrações circulantes de nicotina resultando de um pulverização diretamente na boca (no sentido da ovula). A linha sólida com pontos de dados em diamante representa concentrações circulantes de nicotina resultantes de um pulverização direcionado ao vestibulo oral de acordo com os métodos divulgados aqui;

as FIGs. 5 e 6 mostram os resultados de um ensaio clínico comparando a efetividade de uma composição de nicotina líquida fornecida de acordo com os métodos aqui indicados com goma Nicorette[®] ou um losango de placebo. * indica diferenças estatisticamente significativas entre a composição de nicotina líquida fornecida por meio dos métodos aqui descritos relativamente aos resultados correspondentes usando goma Nicorette[®]. Os gráficos são mostrados como grupos de três barras para cada um dos critérios representando, da esquerda para a direita: 1) uma composição de nicotina líquida fornecida de acordo com os métodos, 2) goma Nicorette[®] e 3) losango de placebo;

a FIG. 7 mostra medições correspondentes às concentrações máximas circulantes de nicotina de amostras de sangue retiradas de uma cânula inserida como uma função do tempo. A composição de nicotina líquida fornecida por meio dos métodos aqui descritos é comparada com goma Nicorette[®].

a FIG. 8 mostra o nível plasmático de nicotina que NicoNovum está enfocando.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Todos os produtos de substituição de nicotina disponíveis hoje em dia proporcionam níveis sanguíneos de nicotina que são significativamente menores do que o fumo ou a inalação de rapé úmido. Um fumante que usa, p. ex., 2 mg de goma de nicotina só substituirá cerca de 35% de seu nível sanguíneo de nicotina quando fuma. Este nível é baixo demais para eliminar inteiramente os sintomas de abstinência, aumentando com isto o risco de recidiva do fumo.

NicoNovum AB desenvolve produtos que proporcionam níveis sanguíneos de nicotina mais comparáveis com o fumo. O objetivo consiste em tornar mais fácil interromper o hábito de fumar tornando menos drástica a diminuição dos níveis sanguíneos de nicotina.

Um objetivo do programa de desenvolvimento consiste em ser capaz de atingir um nível plasmático de nicotina excedendo 6 ng por mililitro dentro de 10 minutos. Um produto do tipo referido poderia ser potencialmente mais útil para aliviar os sintomas de retirada, particularmente em fumantes pesados, mais dependentes.

Que isto pode efetivamente ser o caso é ilustrado por meio dos resultados de um estudo em que se comparou os efeitos sobre os sintomas de ânsia em fumantes privados de gomas de nicotina com diferentes perfis de liberação; Niaura *et al* verificaram que uma goma de nicotina de liberação rápida reduziu ânsias de forma mais rápida do que uma goma de nicotina convencional. Sabe-se que ânsias reduzidos correlacionam-se positivamente com as possibilidades de interromper o hábito de fumar.

Assim, pode-se esperar que um produto de absorção rápida possa atender uma necessidade médica significativa no mercado.

Uma categoria de produto de interesse é pulverização bucal porque esta forma de administração poderia permitir boa flexibilidade da dosagem. Este também é um tipo de forma de administração bem aceito pelos consumidores.

Para tal fim, os inventores verificaram que não só um pulverização bucal é vantajoso para uso em conexão com o alívio ou o tratamento de sintomas da retirada de nicotina, porém, se administrados em um sítio específico na boca, observa-se um aumento do início de ação e também uma absorção aumentada de nicotina. A presente invenção baseia-se nestas verificações e proporciona um método para aplicar gotículas líquidas equivalentes ou líquido atomizado contendo uma substância ativa no interior da boca de um indivíduo para a absorção aumentada no fluxo sanguíneo do indivíduo, sendo que o método compreendendo as etapas de

- 10 i) posicionar um dispositivo de pulverização contendo o líquido e apresentando um bocal para pulverizar o líquido numa direção definida,
- ii) dirigir o bocal no sentido do vestíbulo oral da boca do indivíduo, e
- 15 iii) pulverizar uma quantidade determinada do referido líquido no vestíbulo oral.

Como observado a partir dos exemplos aqui apresentados, a pulverização de um líquido contendo nicotina no vestíbulo oral acentua o início de ação e também aumenta o nível plasmático em comparação com resultados obtidos após pulverização do mesmo líquido (na mesma quantidade e em condições similares) diretamente na boca. Assim, os inventores verificaram um local particularmente vantajoso para a administração de substâncias ativas via a mucosa oral. Considera-se que a administração neste sítio, ou seja no vestíbulo oral, mais precisamente no

20 vestíbulo labial e/ou no vestíbulo bucal, ainda mais especificamente o sulco bucal, particularmente o sulco bucal mandibular, levará ao início de ação incrementado e/ou a níveis plasmáticos incrementados não só para a nicotina, mas também para outras substâncias ativas, como substância

25 terapeuticamente, profilaticamente e/ou diagnosticamente ativas. Assim, o uso

de nicotina na descrição da presente invenção serve apenas para fins ilustrativos e não se destina a limitar a invenção.

De acordo com o exposto acima, a presente invenção proporciona um método para aplicar gotículas líquidas ou líquido atomizado contendo uma substância ativa no interior da boca de um indivíduo para a absorção aumentada no fluxo sanguíneo do indivíduo, sendo que o método compreende as etapas de

i) posicionar um dispositivo de pulverização contendo o líquido e apresentando um bocal para pulverizar o líquido numa direção definida,

ii) dirigir o bocal no sentido do vestíbulo oral da boca do indivíduo, e

iii) pulverizar uma quantidade determinada do referido líquido no vestíbulo oral, e

sendo que o tempo para obtenção de uma concentração de pico (T_{\max} - vestíbulo oral) da substância ativa no plasma do indivíduo é obtido mais rapidamente do que aquele obtido quando a pulverização é realizada diretamente na boca (T_{\max} - diretamente), sendo que todas as outras condições são as mesmas.

No presente contexto, o termo T_{\max} - refere-se diretamente ao tempo que leva para se obter a concentração plasmática máxima após pulverização de gotículas líquidas ou líquido atomizado diretamente na boca. O termo T_{\max} - vestíbulo oral refere-se ao tempo que leva para se obter a concentração plasmática máxima após pulverização de gotículas líquidas ou líquido atomizado no vestíbulo oral. O termo "mais rapidamente" meio que T_{\max} (vestíbulo oral) é menor do que cerca de $0,75 T_{\max}$ (diretamente), como p. ex., menor do que cerca de $0,7 T_{\max}$ (diretamente), menor do que cerca de $0,6 T_{\max}$ (diretamente), menor do que cerca de $0,55 T_{\max}$ (diretamente) ou cerca de $0,5 T_{\max}$ (diretamente) ou menos.

Para se obter um rápido início de ação, normalmente requer-se uma rápida elevação da concentração plasmática após a administração, e a concentração plasmática precisa encontrar-se dentro da assim-chamada janela efetiva, i.e. a concentração plasmática não deve ser tão lenta a ponto de não ser observável qualquer efeito e, por outro lado, não tão alta a ponto que possam emergir efeitos indesejados. Assim, uma diminuição de T_{\max} é indicativa de um rápido início de ação. Como se pode observar dos exemplos aqui apresentados, a elevação dos níveis plasmáticos após aplicação no vestíbulo oral é muito mais rápida do que aquela obtida após pulverização diretamente na boca.

Com relação ao aumento considerado dos níveis plasmáticos após aplicação no vestíbulo oral, os exemplos aqui apresentados mostram claramente que tal é o caso. Assim, a presente invenção também proporciona um método para a aplicação de gotículas líquidas ou líquido atomizado contendo uma substância ativa no interior da boca de um indivíduo para a absorção aumentada no fluxo sanguíneo do indivíduo, sendo que o método compreende as etapas de

i) posicionar um dispositivo de pulverização contendo o líquido e apresentando um bocal para pulverizar o líquido numa direção definida,

ii) dirigir o bocal no sentido do vestíbulo oral da boca do indivíduo, e

iii) pulverizar uma quantidade determinada do referido líquido no vestíbulo oral, e

sendo que a concentração de pico (C_{\max} - vestíbulo oral) da substância ativa no plasma do indivíduo é maior do que aquela obtida quando a pulverização é realizada diretamente na boca (C_{\max} - diretamente), sendo que todas as outras condições são as mesmas.

No presente contexto, o termo C_{\max} - diretamente refere-se à

concentração plasmática máxima após pulverização de gotículas líquidas ou líquido atomizado diretamente na boca. O termo C_{\max} - vestibulo oral refere-se à concentração plasmática máxima após pulverização de gotículas líquidas ou líquido atomizado no vestibulo oral. O termo "maior" significa que C_{\max} (vestibulo oral) é maior do que cerca de 1,05 C_{\max} (diretamente) como, p. ex.,
5 cerca de 1,1 C_{\max} (diretamente) ou mais.

O precedente esboçou de forma bastante ampla as características e vantagens técnicas da presente invenção para que a descrição detalhada da invenção a seguir possa ser melhor compreendida. Vantagens e
10 características adicionais da invenção serão descritas a seguir, formando o objeto das reivindicações da invenção. Aqueles com prática na arte deveriam considerar que o conceito e a concretização específica revelada podem ser facilmente usados como uma base para a modificação ou o projeto de outras estruturas para a realização dos mesmos objetivos da presente invenção.
15 Aqueles com prática na arte também deveriam perceber que referidas construções equivalentes não se afastam do espírito e escopo da invenção como apresentada nas reivindicações anexas. As características inéditas que se acredita serem características da invenção, tanto no que se refere a sua organização e ao método de operação, juntamente com outros objetos e
20 vantagens, serão melhor compreendidas a partir da descrição a seguir quando consideradas em conexão com as figuras anexas. No entanto, deve-se compreender expressamente que cada uma das figuras é oferecida apenas com o objetivo ilustração e descrição, e não se destina como uma definição dos limites da presente invenção.

25 De acordo com convenção da lei de patente de longa data, as palavras "um" e "uma" quando usadas na presente descrição, em concerto com a palavra 'compreendendo', incluindo as reivindicações, indicam "um(a) ou mais". Como usado aqui "outro(a)" pode significar pelo menos um(a) segundo(a) ou mais. Algumas concretizações da invenção podem consistir de

ou consistir substancialmente de um ou mais elementos, etapas de processo, e/ou métodos da invenção. Considera-se que qualquer método ou composição aqui descrita pode ser implementado com relação a qualquer outro método ou composição aqui descrita.

5 Como indicado acima, um método da presente invenção é vantajoso para uso quando a substância ativa é uma substância que é vantajosa para uso em situações em que se requer um rápido início de ação. Na literatura, indica-se numerosos exemplos que incluem analgésicos, drogas para emergências etc. Além disso, numerosas substâncias de drogas são
10 formuladas em pulverizações ou aerossóis projetados para fornecimento oral, e todas estas substâncias de drogas são consideradas como vantajosas para uso em um método da presente invenção.

 Em um aspecto específico, a substância ativa é um alcalóide incluindo sais, solvatos e complexos dos mesmos, ou misturas dos mesmos.
15 Exemplos de alcalóides para uso em um método de acordo com a invenção são bases contendo nitrogênio, como, p. ex., alcalóides da morfina incluindo morfina, codeína, hidromorfina, tramadol, etc., escopolamina, alcalóides da nicotina incluindo nicotina, lobelina, meclozina, difenidramina, ceterisina e análogos e derivados dos mesmos e prometazina.

20 Em um aspecto preferido, a substância ativa é uma nicotina ou um sal, solvato ou complexo dos mesmos, ou uma mistura dos mesmos.

 No presente contexto, o termo "nicotina" compreende nicotina ou um derivado de nicotina em qualquer forma, como p. ex., forma física, como amorfa, cristalina, polimórfica etc, ou forma química, como isômeros e enantiômeros etc, e também como qualquer sal, complexo, derivado ou
25 solvato do mesmo. A nicotina pode ser selecionada dentre base de nicotina, cloridrato de nicotina, dicloridrato de nicotina, monotartarato de nicotina, bitartarato de nicotina, sulfato de nicotina, cloreto de zinco de nicotina, como cloreto de zinco de monidrato de nicotina e salicilato de nicotina, ou ela

pode ser selecionada dentre resinas de nicotina, como polacrilex de nicotina ou, p. ex., um produto de adição química de celulose de nicotina ou derivado de celulose incluindo MCC-nicotina (p. ex., nicotina sorvida sobre celulose microcristalina, como descrito no WO 2004/056363).

5 Embora a presente invenção proporcione primariamente composições líquidas contendo nicotina que são vantajosas para o uso na administração no vestíbulo oral e, adicionalmente, referidas composições encontram-se em forma líquida, considera-se que as verificações com relação à absorção aumentada de nicotina da composição e/ou a via de administração
10 entre a gengiva e a bochecha aplicam-se, da mesma maneira, à administração de outras substâncias ativas. No entanto, uma composição particularmente interessante da invenção encontra-se em uma forma que é vantajosa para a administração na mucosa oral e em um dispositivo de fornecimento que é construído de forma a fornecer a composição em um sítio de aplicação entre a
15 gengiva e a bochecha ou entre a gengiva e os lábios. Referidas composições encontram-se normalmente em forma líquida, incluindo soluções, suspensões, emulsões, dispersões e análogos.

 Considera-se que uma forma vantajosa de nicotina também pode encontrar-se em forma de um complexo ou produto de adição química
20 de veículo de nicotina, como será descrito aqui. Assim, a nicotina pode estar presente juntamente com um material de celulose ou um material de troca de íon.

 O dispositivo de pulverização para fornecimento do líquido contendo a substância ativa pode ser qualquer dispositivo vantajoso. Assim, é
25 possível usar dispositivos de pulverização normalmente utilizados, embora modificações com relação à construção do bocal (ou atuador) dos dispositivos sejam vantajosas para assegurar o fornecimento do líquido no sítio correto, i.e. o vestíbulo oral. Aparelhos ou dispositivos de pulverização vantajosos incluem um frasco de pulverização adaptado para incluir o líquido, e uma

porção de topo incluindo um bocal ou atuador vantajoso. Assim, o frasco de pulverização pode ser de qualquer tipo conhecido, como uma bomba de pulverização ou qualquer outro meio para proporcionar uma pulverização. O pulverizador pode ser proporcionado por meio de um gás pressurizado. O frasco de pulverização pode apresentar qualquer forma vantajosa e pode ser confeccionado em qualquer material vantajoso, incluindo vidro, plástico, e alumínio. O atuador pode apresentar diferentes formas, comprimentos e direções com relação ao frasco de pulverização e pode ser preparado a partir de qualquer material vantajoso, incluindo material plástico ou qualquer outro material bem conhecido na arte como sendo vantajoso para este tipo de dispositivo. Um atuador vantajoso compreende um cabeçote de atuador apresentando um eixo definido, e dotado com um ou mais orifícios para gerar uma pulverização. Em uma concretização interessante, o padrão de pulverização gerado é um padrão relativamente coeso, i.e., a maior parte do líquido pulverizado é aplicada no sítio de administração e, se houver, apenas uma quantidade menor é espalhada no tecido circundante. Um exemplo de um dispositivo vantajoso e um atuador vantajoso é indicado nas Figs. 1 e 2, e na Fig. 3 mostra-se como usar o dispositivo de pulverização. Um dispositivo vantajoso é descrito na EP-A 1 409 049 que é incorporada aqui por referência. O bocal inclui um ou mais orifício(s) a partir dos quais o líquido é fornecido.

O líquido compreendendo a substância ativa também pode compreender um ou mais excipientes vantajosos.

O um ou mais excipientes vantajosos podem ser veículos, diluentes etc. normalmente empregados no campo farmacêutico. Exemplos vantajosos são, por exemplo, solventes, agentes ajustadores de viscosidade, agentes ajustadores de pH, aditivos incluindo agentes adoçantes, agentes mascaradores de sabor, conservantes, agentes incrementadores de absorção, e misturas dos mesmos.

Solventes ou meios de dispersão vantajosos são, por exemplo,

solventes que são seguros e substancialmente não-irritantes para a mucosa oral. Exemplos incluem água, álcoois incluindo etanol, propanol e isopropanol, glicerina, polietilenoglicóis e análogos.

5 Em algumas concretizações, a viscosidade do líquido pode ser ajustada, p. ex., para tornar o líquido mais viscoso para facilitar a pulverização do líquido no sítio de aplicação. Em outras situações, é vantajoso diminuir a viscosidade para tornar o líquido mais espesso ou para prolongar o período de tempo em que o líquido permanece no sítio de administração. Uma possibilidade consiste em usar substâncias conhecidas por promoverem bioadesão ou conhecidas por serem, elas próprias, bioadesivas.

Exemplos de agente ajustador de viscosidade vantajoso incluem glicerina, celulose e derivados de celulose, alginatos, pectinas, gomas, extratos de plantas, carragenina e análogos.

15 Normalmente, constitui uma vantagem se a substância ativa estiver presente no líquido em forma dissolvida. Se tal for o caso, a substância ativa está presente em uma forma que é imediatamente disponível para absorção na circulação sistêmica. No entanto, em alguns casos, a dissolução da substância ativa não influencia substancialmente o início do efeito e, nesses casos, a substância ativa pode ser dispersada no líquido. Assim, o líquido pode ser uma solução, uma dispersão, uma emulsão ou uma suspensão ou análogo. Ele também pode conter nanopartículas, lipossomas, micropartículas etc.

Agentes tamponadores

25 Está bem estabelecido que um pH básico no ambiente de absorção na cavidade oral influencia a absorção de nicotina. Assim, uma maneira de se obter um pH básico consiste em incluir o agente ajustador de pH no líquido.

Como mencionado acima, é de conhecimento geral que uma

reação ligeiramente alcalina (entre 7 e 8) na cavidade oral acentua a absorção de nicotina. Assim, pode ser vantajoso incorporar uma substância alcalina na composição de tal forma a proporcionar uma reação ligeiramente alcalina.

5 Agentes tamponadores vantajosos são, tipicamente, aqueles selecionados do grupo que consiste de acetatos, glicinatos, fosfatos, glicerofosfatos, citratos, como citratos de metais alcalinos, carbonatos, carbonatos de hidrogênio, e boratos, e misturas dos mesmos.

10 Se presente, o um ou mais agentes tamponadores estão presentes numa concentração de cerca de 0,5% em peso/peso a cerca de 10% em peso/peso, como, p. ex., de cerca de 0,5% em peso/peso a cerca de 7,5% em peso/peso, de cerca de 0,5% em peso/peso a cerca de 5% em peso/peso, de cerca de 0,75% em peso/peso a cerca de 4% em peso/peso, de cerca de 0,75% em peso/peso a cerca de 3% em peso/peso ou de cerca de 1% em peso/peso a cerca de 2% em peso/peso.

15 Adoçantes

Para aumentar as propriedades sensoriais da composição de acordo com a invenção é possível adicionar um ou mais adoçantes,, como álcoois de açúcar incluindo xilitol, sorbitol e/ou isomalte, ou adoçantes artificiais, como p. ex., aspartame, acessulfame ou sacarina.

20 A concentração do um ou mais adoçantes, se presentes, é normalmente de pelo menos cerca de 0,05%, como p. ex., de cerca de 0,075% em peso/peso a cerca de 5% em peso/peso ou de cerca de 5% a cerca de 35% em peso/peso, como, p. ex., de cerca de 10% em peso/peso a cerca de 35% em peso/peso, de cerca de 15% em peso/peso a cerca de 35% em peso/peso ou de
25 cerca de 20% em peso/peso a cerca de 30% em peso/peso.

Antioxidantes

É de conhecimento geral que a nicotina é sujeita a oxidação e, correspondentemente, pode ser vantajoso incorporar um ou mais anti-oxidantes, como, p. ex., palmitato de ascorbila e/ou ascorbato de sódio, em

uma composição de acordo com a invenção.

O um ou mais anti-oxidantes podem estar presentes em uma concentração de cerca de 0,05% em peso/peso a cerca de 0,3% em peso/peso, como p. ex., de cerca de 0,1% em peso/peso a cerca de 0,25% em peso/peso ou de cerca de 0,15% em peso/peso a cerca de 0,2% em peso/peso.

Agentes flavorizantes

Para melhorar as propriedades organolépticas de uma composição de acordo com a invenção, a composição pode incluir um ou mais agentes aromatizantes, como, p. ex., aroma de mentol, eucalipto, aroma de hortelã e/ou L-mentol, normalmente presentes (concentração total de agentes aromatizantes) em uma concentração de cerca de 0,5% em peso/peso a cerca de 12% em peso/peso, de cerca de 1% em peso/peso a cerca de 10% em peso/peso, de cerca de 1,5% em peso/peso a cerca de 9% em peso/peso ou de cerca de 2% em peso/peso a cerca de 8% em peso/peso.

Em uma concretização o líquido para uso na presente invenção compreende

i) uma substância ativa, particularmente uma nicotina ou um sal, complexo, derivado ou solvato dos mesmos,

ii) um solvente ou um meio de dispersão,

iii) opcionalmente, um agente incrementador de viscosidade,

iv) opcionalmente, um agente mascarador de sabor, e

v) opcionalmente, um adoçante.

Em concretizações mais específicas, o líquido compreende

i) nicotina ou um sal, complexo, derivado ou solvato dos mesmos,

ii) um solvente ou um meio de dispersão,

iii) opcionalmente, um agente incrementador de viscosidade,

iv) opcionalmente, um agente mascarador de sabor, e

v) opcionalmente, um adoçante.

Em concretizações específicas, um ou mais, ou todos os ingredientes opcionais podem ser incluídos, bem como outros ingredientes vantajosos.

A concentração da substância ativa, particularmente a nicotina, ou um sal, complexo, derivado ou solvato dos mesmos, no líquido é normalmente de pelo menos 0,1% (peso/volume) e normalmente inferior a 90% (peso/volume). De maneira vantajosa, a concentração situa-se na faixa de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 85% (peso/volume) como, p. ex., de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 75% (peso/volume), de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 60% (peso/volume), de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 50% (peso/volume), de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 40% (peso/volume), de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 30% (peso/volume), de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 25% (peso/volume), de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 20% (peso/volume), de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 15% (peso/volume), de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 10% (peso/volume), é de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 5% (peso/volume), como p. ex., de cerca de 0,5% (peso/volume) a cerca de 5% (peso/volume), como p. ex., de cerca de 0,7% (peso/volume) a cerca de 4% (peso/volume), de cerca de 0,9% (peso/volume) a cerca de 3% (peso/volume), de cerca de 1,1% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume), de cerca de 1,3% (peso/volume) a cerca de 1,7% (peso/volume).

Em determinadas concretizações, o solvente ou meio de dispersão indicado no item ii) acima pode ser, por exemplo, qualquer álcool selecionado do grupo que consiste de etanol, propanol, isopropanol, de preferência, etanol. A concentração do solvente, por exemplo, álcool ou um meio aquoso ou uma mistura dos mesmos, normalmente é de pelo menos cerca de 5% (vol/vol), tipicamente de pelo menos cerca de 10% (vol/vol),

pelo menos cerca de 20% (vol/vol), pelo menos cerca de 30 (vol/vol), pelo menos cerca de 40 (vol/vol), pelo menos cerca de 40% (vol/vol) ou pelo menos cerca de 50% (vol/vol). Assim, pode ser de cerca de 60% (vol/vol) a cerca de 95% (vol/vol), como, p. ex., de cerca de 70% (vol/vol) a cerca de 90% (vol/vol), de cerca de 75% (vol/vol) a cerca de 85% (vol/vol).

O agente incrementador de viscosidade indicado no item iii) acima pode ser qualquer agente incrementador de viscosidade vantajoso para uso em composições fluidas. Em uma concretização preferida, o agente incrementador de viscosidade é glicerina. A concentração do agente incrementador de viscosidade, por exemplo, glicerina, pode ser de pelo menos cerca de 5% (peso/volume) como, p. ex., pelo menos 10% (peso/volume), pelo menos cerca de 15% (peso/volume) ou pelo menos cerca de 20% (peso/volume), como p. ex., de cerca de 5% (peso/volume) a cerca de 50% (peso/volume), de cerca de 10% (peso/volume) a cerca de 40% (peso/volume), de cerca de 10% (peso/volume) a cerca de 30% (peso/volume).

Para aliviar qualquer sabor desagradável possível da composição de acordo com a presente invenção, é possível incluir opcionalmente um agente mascarador de sabor. Referidos agentes mascaradores de sabor podem ser selecionados do grupo que consiste de, embora sem limitação, óleo de menta, cinamomo, alcaçuz, citrus e hortelã, de preferência, óleo de menta. A concentração do agente mascarador de sabor, por exemplo, óleo de menta, pode ser de cerca de 1% (peso/volume) a cerca de 5% (peso/volume), como, p. ex., de cerca de 2% (peso/volume) a cerca de 5% (peso/volume), de cerca de 3% (peso/volume) a cerca de 4% (peso/volume), de cerca de 3,5% (peso/volume) a cerca de 3,6% (peso/volume).

A seguir indica-se composições líquidas específicas incluídas em um dispositivo de pulverização de acordo com a invenção.

Em uma concretização específica, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo

i) uma substância ativa, particularmente nicotina em uma concentração de cerca de 1% (peso/volume) a cerca de 20% (peso/volume),

5 ii) um ou mais solventes, particularmente etanol em uma concentração de cerca de 5% (vol/vol) a cerca de 50% (vol/vol) opcionalmente em conjunto com um meio aquoso opcionalmente tamponada a $\text{pH} > 7$ em uma concentração de 20% (peso/volume) a 75% (peso/volume)

10 iii) um agente incrementador de viscosidade, particularmente glicerina em uma concentração de cerca de 5% (peso/volume) a cerca de 35% (peso/volume),

15 iv) um adoçante artificial, particularmente sacarina de sódio em uma concentração de cerca de 0,1% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume), particularmente de cerca de 1% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume),

v) opcionalmente óleo de menta em uma concentração de cerca de 2% (peso/volume) a cerca de 5% (peso/volume), com a condição de que a concentração total seja de 100% peso/volume.

20 Em outra concretização específica, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo

i) uma substância ativa, particularmente nicotina em uma concentração de cerca de 1% (peso/volume) a cerca de 10% (peso/volume), particularmente de cerca de 1% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume)

25 ii) um ou mais solventes, particularmente etanol em uma concentração de cerca de 15% (vol/vol) a cerca de 25% (vol/vol) opcionalmente em conjunto com um meio aquoso opcionalmente tamponada a $\text{pH} > 7$ em uma concentração de 30% (peso/volume) a 60% (peso/volume)

iii) um agente incrementador de viscosidade, particularmente glicerina em uma concentração de cerca de 25% (peso/volume) a cerca de

35% (peso/volume),

iv) um adoçante artificial, particularmente sacarina de sódio, em uma concentração de cerca de 0,1% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume), particularmente de cerca de 1% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume),

v) opcionalmente, óleo de menta em uma concentração de cerca de 2% (peso/volume) a cerca de 5% (peso/volume), com a condição de que a concentração total é 100% peso/volume.

Em outra concretização específica, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo

i) nicotina em uma concentração de cerca de 1% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume),

ii) etanol em uma concentração de cerca de 75% (vol/vol) a cerca de 90% (vol/vol),

iii) glicerina em uma concentração de cerca de 12% (peso/volume) a cerca de 18% (peso/volume)

iv) sacarina de sódio em uma concentração de cerca de 1% (peso/volume) a cerca de 2% (peso/volume),

v) opcionalmente, óleo de menta em uma concentração de cerca de 2% (peso/volume) a cerca de 5% (peso/volume), com a condição de que a concentração total seja de 100% peso/volume.

Em outra concretização específica, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo

i) sacarina de sódio em uma concentração de cerca de 1,3% (peso/volume) a cerca de 1,7% (peso/volume),

ii) nicotina em uma concentração de cerca de 1,3% (peso/volume) a cerca de 1,7% (peso/volume),

iii) etanol em uma concentração de cerca de 80% (vol/vol) a cerca de 85% (vol/vol),

iv) glicerina em uma concentração de cerca de 14% (peso/volume) a cerca de 16% (peso/volume)

v) opcionalmente, óleo de menta em uma concentração de cerca de 3% (peso/volume) a cerca de 4% (peso/volume), com a condição de que a concentração total seja de 100% peso/volume.

As composições líquidas indicadas acima são vantajosas para uso em um dispositivo de pulverização para uso em um método de acordo com a invenção. Normalmente, um volume vantajoso a ser aplicado situa-se na faixa de cerca de 50 a cerca de 150 μl , como p. ex., de cerca de 50 a cerca de 100 μl . Nos exemplos aqui, o volume aplicado é de 70 μl .

A dose normal de nicotina administrada situa-se na faixa de cerca de 1 a cerca de 2,5 mg, normalmente de 2 mg fornecidos por 2 x 70 μl .

A dosagem diária recomendada é de, no máximo, de cerca de 30 doses de 2 x 70 μl .

Como indicado acima, a presente invenção proporciona uma composição cuja administração melhora a taxa de absorção de nicotina no fluxo sanguíneo. O melhoramento proporcionado refere-se tanto à taxa de absorção de nicotina no fluxo sanguíneo, como às concentrações máximas plasmáticas alcançadas de nicotina no fluxo sanguíneo.

20 Veículos de nicotina

Em algumas concretizações a composição da invenção compreende um veículo para nicotina, como indicado acima. O portador pode ser uma celulose, como uma celulose microcristalina ("cmc"). A celulose microcristalina pode ser celulose sintética ou semissintética, ou pode ser derivada de celulosas naturais. Determinadas concretizações específicas também podem usar outras formas de veículos, adicionalmente a, ou incluindo cmc, como, embora sem limitação, material fibroso ou carboidratos incluindo celulose (incluindo hemicelulose, celulosas com diferentes cristalinidades e estruturas (p. ex., estruturas variáveis incluindo fibras sólidas, e

adicionalmente ou inclusive fibras ou análogos em várias estruturas, como estruturas semelhantes a teias e/ou outras estruturas), incluindo celulosas naturalmente ocorrentes incluindo *Cladophora* sp. celulosas de algas ou análogos), dextrano, agarose, agar, pectina, alginato, xantano, quitosano, amido (incluindo amido de batata, amido de *shoti*) etc. ou misturas dos mesmos. Embora não desejando ater-nos à teoria, acredita-se, no momento deste pedido de patente, que a nicotina pode interagir com o veículo (por exemplo, cmc ou outro veículo vantajoso incluindo veículos de celulose) por meio de absorção do mesmo e/ou adsorvendo o mesmo sobre o veículo.

10 Referida interação é completamente ou quase completamente reversível.

A celulose microcristalina pode ser selecionada do grupo que consiste de AVICEL® de classes PH-100, PH-102, PH-103, PH-105, PH-112, PH-113, PH-200, PH-300, PH-302, VIVACEL® de classes 101, 102, 12, 20 e EMOCEL® de classes 50M e 90M, e análogos, e misturas dos mesmos.

15 Veículos vantajosos também podem ser aqueles revelados no WO 2004/064811, que é incorporado aqui por referência.

Mais especificamente, considera-se que uma área superficial relativamente grande pode ser importante para um veículo que de uso vantajoso. Assim, a área de superfície específica de veículos vantajosos é normalmente de pelo menos 0,7 m²/g, como, p. ex., 1 m²/g. Em determinados usos, a área de superfície específica pode compreender entre cerca de 0,7 m²/g e pelo menos cerca de 100 m²/g e/ou pode ser qualquer valor nesta faixa e/ou pode ser qualquer mistura de tamanhos dentro desta faixa. Por exemplo, em determinadas concretizações, a área de superfície pode ser de cerca de 0,7 m²/g, cerca de 1 m²/g, cerca de 1,5 m²/g, cerca de 2,0 m²/g, cerca de 3,0 m²/g, cerca de 5 m²/g, cerca de 7 m²/g, cerca de 10 m²/g, cerca de 15 m²/g, cerca de 20 m²/g, cerca de 25 m²/g, cerca de 35 m²/g, cerca de 45 m²/g, cerca de 50 m²/g, cerca de 75 m²/g, cerca de 100 m²/g e acima de cerca de 100 m²/g, ou combinações dos mesmos. Referidos veículos apresentando referidas áreas de

superfície vantajosas podem incluir, embora sem limitação, cmc, material fibroso ou carboidratos incluindo celulose (incluindo hemicelulose, celulosas com diferentes cristalinidades e estruturas (p. ex., estruturas variáveis incluindo fibras sólidas, e adicionando-se ou incluindo fibras ou análogos em

5 várias estruturas, como estruturas semelhantes a teias e/ou outras estruturas), incluindo celulosas naturalmente ocorrentes incluindo *Cladophora* sp. celulose de algas ou análogos), dextrano, agarose, agar, pectina, alginato, xantano, quitosano, amido (incluindo amido de batata, amido de *shoti*) etc. e/ou misturas dos mesmos.

10 Em uma concretização específica, a nicotina é sorvida sobre celulose microcristalina.

De uma forma geral, o tamanho médio das partículas do veículo, como celulose microcristalina, não é pequeno demais e nem grande demais, como p. ex., no máximo cerca de 500 μm , no máximo cerca de 450

15 μm , no máximo cerca de 300 μm , ou no máximo cerca de 200 μm , ou de cerca de 5 a cerca de 500 μm , de 10 a cerca de 500 μm , de 15 a cerca de 500 μm , de cerca de 20 a cerca de 500 μm , de cerca de 30 a cerca de 500 μm , de cerca de 40 a cerca de 500 μm , de cerca de 10 a cerca de 400 μm , de cerca de 20 a cerca de 400 μm , de cerca de 30 a cerca de 400 μm , de cerca de 40 a

20 cerca de 400 μm , de cerca de 30 a cerca de 300 μm , de cerca de 40 a cerca de 300 μm , de cerca de 50 a cerca de 250 μm , de cerca de 50 a cerca de 200 μm ou de cerca de 75 a cerca de 200 μm . Em concretizações específicas, o tamanho das partículas usadas foi de cerca de 100 μm . Em um aspecto preferido, o tamanho médio das partículas situa-se numa faixa de cerca de 15

25 a cerca de 250 μm , como de cerca de 20 a cerca de 200 μm . Nos exemplos aqui indicados, uma qualidade de celulose microcristalina apresentando um tamanho médio das partículas de 180 μm provou ser bem adequado para o presente objetivo.

Em uma concretização, uma composição de acordo com a

invenção contém nicotina como um complexo de veículo de celulose microcristalina-nicotina em que referida nicotina é pelo menos parcialmente sorvida sobre celulose microcristalina e/ou é pelo menos parcialmente absorvida no veículo e/ou é pelo menos parcialmente adsorvida sobre o veículo (p. ex., cmc), ou misturas dos mesmos. Referida interação é completamente ou quase completamente reversível.

Conseqüentemente, em determinadas concretizações específicas, é sorvida sobre celulose microcristalina, absorvida em cmc e/ou adsorvida sobre a cmc, e/ou combinações dos mesmos.

Em concretizações da presente invenção, o veículo (p. ex., embora não limitado à cmc e/ou outra celulose naturalmente ocorrente) é pelo menos parcialmente poroso. Esta porosidade pode dever-se, por exemplo, embora sem limitação, à estrutura do veículo, por exemplo, estruturas ramificadas, fibrosas, ou semelhantes a teias podem possuir poros. Faixas de tamanhos de poros incluem, embora sem limitação, volumes de poros de cerca de $0,01 \text{ cm}^3/\text{g}$ e incluem, embora sem limitar-se necessariamente a faixas de volumes de poros de cerca de $0,003 \text{ cm}^3/\text{g}$ ou menos a cerca de $0,025 \text{ cm}^3/\text{g}$, a cerca de ou mais de $0,60 \text{ cm}^3/\text{g}$.

Em geral, o complexo de veículo nicotina ou produto de adição química de veículo nicotina está presente em uma composição da invenção numa concentração de pelo menos cerca de 2% em peso/peso, como em uma faixa de cerca de 2% em peso/peso a cerca de 98% em peso/peso, de cerca de 2% a cerca de 96% em peso/peso, de cerca de 2% em peso/peso a cerca de 95% em peso/peso, de cerca de 3% em peso/peso a cerca de 90% em peso/peso, de cerca de 4% em peso/peso a cerca de 85% em peso/peso, de cerca de 5% em peso/peso a cerca de 80% em peso/peso, de cerca de 5% em peso/peso a cerca de 75% em peso/peso, de cerca de 5% em peso/peso a cerca de 70% em peso/peso, ou de cerca de 7,5% em peso/peso a cerca de 65% em peso/peso.

Em determinadas concretizações, a quantidade de nicotina sorvida, por exemplo, absorvida em e/ou adsorvida sobre o veículo, pode ser até 50% ou mais do peso total da composição. Faixas da quantidade de nicotina sorvida no veículo na presente invenção compreendem desde menos de cerca de 1% do peso total da composição a mais de cerca de 50% da composição, incluindo todas as quantidades dentro desta faixa. Embora os requerentes não pretendam que a invenção seja ligada à teoria, acredita-se que no momento da preparação deste pedido a quantidade máxima da nicotina que pode ser sorvida sobre e/ou no veículo, afetando com isto a quantidade, por exemplo, o percentual em peso de nicotina com relação à composição total (p. ex., o percentual máximo) é afetada por propriedades do veículo, incluindo, embora sem limitação, a estrutura do veículo, a porosidade do veículo, e a área de superfície do veículo.

Em determinadas concretizações, a concentração do complexo veículo nicotina ou produto de adição química de veículo nicotina em uma composição da invenção está presente em uma concentração como, p. ex., de cerca de 80% em peso/peso a cerca de 98% em peso/peso, como, p. ex., de cerca de 85% em peso/peso a cerca de 98% em peso/peso, de cerca de 90% em peso/peso a cerca de 98% em peso/peso, de cerca de 92% em peso/peso a cerca de 98% em peso/peso, de cerca de 93% em peso/peso a cerca de 97% em peso/peso ou de cerca de 94% em peso/peso a cerca de 96% em peso/peso.

Outros aspectos da invenção

A presente invenção também se refere-se a um dispositivo de pulverização compreendendo um recipiente compreendendo um líquido compreendendo uma substância ativa, sendo que o recipiente é equipado com um bocal para pulverizar referido líquido no vestíbulo oral. O dispositivo de pulverização é vantajoso para uso em um método de acordo com a presente invenção.

A invenção também se refere-se ao uso de um líquido compreendendo uma substância ativa para a preparação de um dispositivo de pulverização para uso em um método de acordo com a invenção.

Além disso, a invenção refere-se a um kit compreendendo

5

i) um líquido compreendendo uma substância ativa,

ii) um dispositivo de pulverização compreendendo um recipiente equipado com um bocal para pulverização um líquido no vestíbulo oral, e

iii) opcionalmente, instruções para uso dos mesmos, ou

10

um kit compreendendo

i) uma substância ativa,

ii) um líquido,

iii) um dispositivo de pulverização compreendendo um recipiente equipado com um bocal para pulverizar um líquido no vestíbulo oral, e

15

iv) opcionalmente, instruções para uso dos mesmos.

Os kits são vantajosos para uso em um método de acordo com a invenção.

20

Todos os detalhes e particulares descritos sob o aspecto principal da invenção aplicam-se *mutatis mutandis* aos outros aspectos da invenção.

25

Os exemplos a seguir são incluídos para demonstrar concretizações preferidas da invenção. Aqueles versados na arte deveriam perceber que as técnicas divulgadas nos exemplos a seguir representam técnicas descobertas pelo inventor para funcionar bem na prática da invenção, e, assim, podem ser consideradas constituintes de modos preferidos para esta prática. No entanto, aqueles versados na arte deveriam considerar, à luz da presente revelação, que é possível realizar muitas modificações nas concretizações específicas reveladas, e ainda obter um resultado similar ou

parecido sem afastar-se do espírito e escopo da invenção.

Exemplos

Exemplo 1

Composição de pulverização com nicotina

5 Uma composição foi preparada a partir dos ingredientes a seguir:

	Base de nicotina	1,00 g
	Glicerina	21,02 g
	Sacarina de sódio	1,00 g
10	Aroma de menta	2,50 g
	Etanol 99,5%	14,02 g
	Tamponador pH 8	30,5 g (solução 1M de K_2HPO_4)
	Total	70,0 g

15 Todos os ingredientes, exceto nicotina, são misturados em um béquer até a dissolução. A nicotina é adicionada e continua-se agitando durante mais 15 min.

 A composição líquida foi carregada em um dispositivo como mostrado nas Figs. 1 e 2.

Exemplo 2

20 Aplicação da composição do Exemplo 1

 Testou-se dois regimes de tratamento. Em ambos os regimes de tratamento, usou-se a composição do Exemplo 1, porém em um regime, a aplicação foi via um dispositivo de pulverização que fornece a composição no vestíbulo oral, enquanto que no segundo regime, a aplicação foi via um
25 pulverização bucal normal que fornece a composição diretamente na boca (ver Fig. 3).

 Quatro fumantes, um homem e três mulheres, com idades médias de 33 anos e fumando entre 10 e 20 cigarros por dia participaram em ambas as condições de tratamento. Ambos os tratamentos foram

administrados no mesmo dia após abstinência de um dia para o outro, com o primeiro cedo pela manhã, e o outro 5 horas mais tarde. Não se permitiu fumar até ambos os tratamentos terem sido administrados. A ordem dos tratamentos foi balanceada.

5 Na condição entre os dentes e o lábio aplicou-se uma pulverização imediatamente à esquerda dos dentes frontais no piso da boca entre a gengiva e o lábio. A segunda pulverização foi aplicada da mesma maneira imediatamente à direita dos dentes frontais. Cada pulverização proporcionou uma dose de 1 mg. A condição direta na boca, o bocal/tubeira do frasco de pulverização foi ativado 2 vezes quando o mesmo foi posicionado com sua parte distal na linha dos dentes. A pulverização foi dirigida aproximadamente sobre a ovula na parte posterior da boca.

Colheu-se amostras de sangue de uma cânula inserida antes da pulverização e após 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos.

15 Os resultados são mostrados na Fig. 4.

Exemplo 3

Composição A

A Composição A foi preparada de tal forma que 70 µl da composição contivessem:

Nicotina	1,00 mg
Glicerina	10,588 mg
Sacarina de sódio	1,00 mg
Óleo de menta	2,50 mg
Etanol	99,5% (etanol não-desnaturado) 55,931 µl (44,30 µg)
Água (água purificada)	1,739 µl (1,74 µg)

20 Exemplo 4

Processo para a preparação da composição A

Para a preparação de 16 litros de composição A, 10190 g de etanol a 99,5%, 400 g de água, 2440 g de glicerina, 230 g de sacarina de sódio e 570 g de óleo de menta foram misturados em um recipiente de aço inoxidável e agitados até a dissolução completa.

25

Em seguida, adicionou-se 230 g de nicotina e a solução resultante foi agitada durante mais 15 minutos.

A composição líquida foi carregada em um dispositivo similar àquele mostrado na Fig. 1.

5 Exemplo 5

Composição B

A Composição B foi preparada de tal forma que 70 μ l da composição contivessem:

Nicotina	1,00 mg
Glicerina	11,088 mg
Sacarina de sódio	0,5 mg
Óleo de menta	2,50 mg
Etanol 99,5% (etanol desnaturado)	55,931 μ l (44,30 μ g)
Água (água purificada)	1,739 μ l (1,74 μ g)

Exemplo 6

10 Processo para a preparação da composição B

Para a preparação de 16 litros de composição B, 10190 g de etanol a 99,5%, 400 g de água, 2440 g de glicerina, 115 g de sacarina de sódio e 570 g de óleo de menta foram misturados em um recipiente de aço inoxidável e agitados até a dissolução completa.

15 Em seguida, adicionou-se 230 g de nicotina e a solução resultante foi agitada durante mais 15 minutos.

A composição líquida foi carregada em um dispositivo similar àquele mostrado na Fig. 1.

20 Embora a presente invenção e suas vantagens tenham sido descritas em detalhe, deveria-se compreender que é possível realizar várias alterações, substituições e alterações aqui sem afastar-se do espírito e escopo da invenção como definida pelas reivindicações anexas. Além disso, o escopo do presente pedido não deve limitar-se às concretizações particulares do processo, máquina, fabricação, composição de matéria, meios, métodos e etapas descritos na descrição. Como alguém com prática ordinária na arte
25 perceberá facilmente a partir da revelação da presente invenção, processos,

máquinas, fabricação, composições de matéria, meios, métodos, ou etapas, presentemente existentes, ou a serem desenvolvidos mais tarde, e que realizam substancialmente a mesma função ou que proporcionam substancialmente o mesmo resultado que as concretizações correspondentes aqui descritas podem ser usados acordo com a presente invenção. Assim, as reivindicações anexas destinam-se a incluir em seu escopo processos, máquinas, fabricação, composições de matéria, meios, métodos, ou etapas.

Exemplo 7

Pulverização bucal contendo nicotina

Um produto de pulverização bucal tem a composição a seguir:

14 mg/ml de pulverização bucal de nicotina.

Ingredientes	Quantidade % (m/m)	Quantidade/dose de pulverização (mg)	Função	Referência ao padrão	Fornecedor
Substância ativa					
Nicotina	1,43	1,00	Ingrediente ativo	Ph. Eur. curr. Ed.	Siegfried
Excipientes					
Sucralose	0,214	0,150	Adoçante	USP/NF curr. Ed.	---
Flavor natural de hortelã 86%/v 808936	5,36	3,75	Agente flavorizante	---	Robertet
Etanol, anidro	20,0	14,0	Solvente	Ph. Eur. curr. ed	---
Glicerol (anidro puro)	30,0	21,0	Incrementador de viscosidade	Ph. Eur. curr. Ed.	---
Diidrogenofosfato de potássio	2,93	2,05 (i.e. para obter uma solução 0,5 M de tamponador de fosfato aquoso pH 8,0)	Agente tamponador	Ph. Eur. curr. Ed.	---
Hidróxido de sódio	O quanto for necessário	adiciona-se hidróxido de sódio 0,5 M para obter pH 8,0 na solução aquosa de tamponador de fosfato	Agente tamponador	Ph. Eur. curr. Ed.	---
Água purificada	Adicionar para totalizar 43,0% da solução aquosa de tamponador de fosfato	Adicionar até totalizar 30,1 mg da solução aquosa de tamponador de fosfato	Solvente	Ph. Eur. Curr. Ed.	---
Quantidade-alvo	100	70,0 mg			

A composição é carregada em um dispositivo de fornecimento

apresentando um bocal para dirigir o líquido no vestibulo oral particularmente no sulco bucal mandibular.

Exemplo 8

5 Eficácia central e estudo farmacocinético do dispositivo de fornecimento usado de acordo com a invenção

O dispositivo de fornecimento incluindo o líquido descrito no Exemplo 7 foi submetido a um ensaio de fase III, simplesmente cego, randomizado, tipo cruzamento para estudar os efeitos de uma terapia inédita de substituição de nicotina sobre o alívio dos sintomas da retirada do tabaco e
10 satisfação do usuário. O centro do estudo foi a Unidade de Ensaio Clínicos, de Centro Único, da Escola de Saúde da População da Universidade de Auckland [*Single-centre, Clinical Trials Research Unit, School of Population Health, The University of Auckland*].

O objetivo do estudo foi:

15 Parte 1a.

Uma comparação dos efeitos de alívio da retirada proporcionados pelo pulverização bucal Niconovum 2 x 1 ml por dose, com goma Nicorette® e losango de placebo.

20 a) Para comparar os efeitos do pulverização bucal Niconovum sobre o desconforto da retirada e o ânsia após abstinência de tabaco de um dia para o outro com goma Nicorette e losango de placebo.

b) Para aliviar as preferências e padrões de consumo dos indivíduos.

Parte 1b.

25 Uma comparação das concentrações plasmáticas de nicotina e correlação com o alívio da retirada [proporcionado por] pulverização bucal Niconovum, goma Nicorette e losango de placebo

a) Para avaliar a taxa de absorção de nicotina no plasma dos produtos.

b) Para avaliar a relação entre a concentração de nicotina no plasma e o alívio da retirada.

Metodologia:

Indivíduos foram submetidos a uma visita de triagem antes do início do estudo. Nesta visita eles forneceram consentimento informado por escrito, preencheram um curto questionário para coleta de dados demográficos, foram submetidos a triagem médica (história médica, pressão sanguínea, taxa cardíaca, avaliação com testador por imersão em urina). Indivíduos elegíveis foram solicitados a participar de 3 a 5 (Parte 1: 3 dias; Parte 2a: 4 dias; Parte 2b: 5 dias) dias de estudo separados por uma período de eliminação de três dias. Os indivíduos foram instruídos para se absterem de fumar desde as 20:00 horas da noite anterior, e a tentarem manter abstinência durante o dia do estudo. Em cada dia do estudo os indivíduos receberam randomicamente a medicação do estudo. Os indivíduos e os investigadores só foram cegados quanto à distribuição do pulverização e do placebo. Os indivíduos usaram a medicação do estudo e, depois, foram classificados quanto a seu nível de ânsia e retirada ao longo dos primeiros 60 minutos. Isto foi repetido durante mais 60 minutos imediatamente após a primeira e a segunda dose da medicação do estudo. Em seguida, os indivíduos deixaram o sítio do estudo e foram instruídos a usarem a medicação do estudo ao longo do dia. Eles retornaram ao sítio do estudo na noite do mesmo dia para devolverem sua medicação, para informarem acerca de eventos adversos e satisfação e utilidade da medicação do estudo. Aos indivíduos foi permitido fumar após a coleta destas avaliações. No período de 3 dias entre os dias do estudo os indivíduos foram solicitados a fumarem como normalmente o fazem.

Número de indivíduos (planejado e analisados)

Planejado: Planejou-se o ingresso de um total de 52 indivíduos

Analisados: Um total de 47 indivíduos participou de pelo

menos um dia do estudo 12 destas pessoas participaram de pelo menos um dia da parte 1b).

Diagnóstico e critérios principais para inclusão

Indivíduos que apresentam adicção à nicotina. Os critérios de inclusão foram: (1) de 18 a 70 anos de idade; (2) fumar ≥ 15 cigarros por dia durante o último dia; (3) fumar dentro do prazo de 30 minutos após o despertar; (4) auto-reportar estar em bom estado de saúde com verificação mediante um rápido exame de triagem; (5) ser capaz de participar no local do estudo durante o período do estudo; (6) ser capaz de ler e escrever em inglês; e (7) indivíduo ser capaz de fornecer consentimento informado.

Produto de teste, dose e modo de administração

Todas as drogas sob investigação são fornecidas pela via bucal, em duas administrações na manhã de cada dia do estudo, e então auto-administradas ao longo de 9 horas no dia do estudo.

Produto de teste - parte 1: pulverização bucal de nicotina Niconovum 2 x 1 mg dose. A dose foi administrada via um dispositivo de pulverização facilitando a administração no sulco bucal mandibular.

Duração do tratamento:

1 dia por semana durante 3, 4 ou 5 dias do estudo

Terapia de referência, dose e modo de administração

Produtos de referência: goma de nicotina Nicorette de 4 mg e losango de placebo.

Métodos estatísticos:

O desfecho primário (escore de ânsia auto-relatado durante cada visita entre as medicações) foi analisado usando-se estatísticas de sumário (área sob a curva). Esta abordagem contribui para medições repetidas e não resulta em perda de informação. Esta abordagem incluirá o escore de ânsia de linha-de-base (média de escore de ânsia após 5 e 15 minutos antes da medicação), e período, como covariantes. A mesma abordagem delineada

acima para a análise principal do ponto final primário também foi usada para os pontos finais secundários onde se coletou medições de cruzamento. Todos os dados disponíveis serão usados. O uso do modelo misto foi empregado para assegurar que todos os pacientes randomizados estão incluídos no modelo. Também se usou estatística descritiva para apresentar os dados brutos coletados na linha-de-base e em cada visita do estudo.

Resultados:

Houve uma diminuição de 26 unidades no grupo de goma Nicorette e uma diminuição de 29 unidades no grupo de pulverização bucal Niconovum e uma diminuição de 9 unidades no grupo de losango de placebo ao longo do período de 60 minutos. As diferenças entre o produto Niconovum e o placebo foram avaliadas como significantes ($p < 0,001$). Quando a alteração na ânsia foi analisada em momentos de 5 minutos durante os primeiros 30 minutos, o pulverização bucal Niconovum reduziu significativamente mais a ânsia do que a goma Nicorette e o losango de placebo após 5, 10 e 15 minutos. A goma Nicorette é mais efetiva do que placebo após 20 minutos, e o produto Niconovum permanece sendo superior ao losango de placebo nos momentos de 25 e 30 minutos. A goma Nicorette e o pulverização bucal Niconovum são mais úteis quando comparados com losango de placebo. Adicionalmente, o pulverização bucal Niconovum foi avaliado como mais útil do que a goma Nicorette. Os resultados são mostrados nas figuras de 5 a 7.

A descrição precedente destina-se a ser exemplar e não limitante. A invenção é definida nas reivindicações anexas, que se destinam a abranger variações, modificações e aperfeiçoamentos da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para administração oral de um líquido contendo uma substância ativa a um indivíduo para absorção melhorada no fluxo sanguíneo do indivíduo, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

5 proporcionar um dispositivo de fornecimento contendo o líquido e apresentando um bocal para dirigir o líquido numa direção definida durante o fornecimento;

 dirigir o bocal para uma área localizada da boca do indivíduo, sendo particularmente vantajoso para absorção aumentada e início de ação
10 mais rápido da substância ativa relativamente a outras áreas da boca e/ou de toda a boca; e

 fornecer uma quantidade determinada do líquido diretamente na área localizada usando o dispositivo de fornecimento.

2. Dispositivo de pulverização para administrar uma
15 substância ativa na cavidade oral de um indivíduo, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de pulverização compreende:

 um recipiente capaz de armazenar um líquido contendo uma substância ativa; e

 um bocal construído de forma a dispensar o líquido contendo a
20 substância numa direção definida e diretamente em uma área localizada da boca de um indivíduo, sendo que área localizada é o vestíbulo oral.

3. Método para aplicação de gotículas líquidas ou líquido atomizado contendo uma substância ativa no interior da boca de um indivíduo para absorção aumentada no fluxo sanguíneo do indivíduo, caracterizado pelo
25 fato de que o método compreende as etapas de

 i) posicionar um dispositivo de pulverização contendo o líquido e apresentando um bocal para pulverizar o líquido numa direção definida,

 ii) dirigir o bocal no sentido do vestíbulo oral da boca do

indivíduo, e

iii) pulverizar uma quantidade determinada de referido líquido no vestíbulo oral.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o vestíbulo oral é o vestíbulo labial e/ou bucal.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o vestíbulo oral é o sulco bucal.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o sulco bucal é o sulco bucal mandibular.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é uma substância terapeuticamente, profilaticamente e/ou diagnosticamente ativa.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é uma substância que é vantajosa para uso em situações em que se requer um rápido início de ação.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é um alcalóide incluindo sais, solvatos e complexos dos mesmos, ou misturas dos mesmos.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é uma nicotina ou um sal, solvato ou complexo dos mesmos, ou uma mistura dos mesmos.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a nicotina é selecionada do grupo que consiste de base de nicotina, cloridrato de nicotina, dicloridrato de nicotina, tartarato de nicotina, bitartarato de nicotina, sulfato de nicotina, cloreto de zinco de nicotina, salicilato de nicotina e misturas dos mesmos.

12. Método de acordo com a reivindicação 10 ou 11,

caracterizado pelo fato de que a nicotina está presente juntamente com um material de celulose ou um material de troca de íon.

5 13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que referido líquido compreende a substância ativa e um ou mais excipientes aceitáveis.

10 14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o um ou mais excipientes aceitáveis são selecionados do grupo que consiste de solventes, agentes ajustadores de viscosidade, agentes ajustadores de pH, aditivos incluindo agente adoçantes, agentes mascaradores de sabor, conservantes, agentes incrementadores de absorção, e misturas dos mesmos.

15 15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o solvente é selecionado do grupo que consiste de água, álcoois incluindo etanol, propanol e isopropanol, glicerina, e polietilenoglicóis.

20 16. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o agente ajustador de viscosidade é selecionado do grupo que consiste de glicerina, celulose e derivados de celulose, alginatos, pectinas, gomas, extratos de plantas e carragenanas.

20 17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que referido líquido contém aquela substância ativa em forma dissolvida.

25 18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que referida substância ativa encontra-se dispersada em referido líquido.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o tempo para obtenção de uma concentração de pico (T_{\max} - vestibulo oral) da substância ativa no plasma do indivíduo é obtido mais rapidamente do que aquele obtido quando a

pulverização é realizada diretamente na boca (T_{\max} - diretamente), sendo que todas as outras condições são as mesmas.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que T_{\max} (vestíbulo oral) é menor do que cerca de 0,75 T_{\max} (diretamente), como por exemplo, menor do que cerca de 0,7 T_{\max} (diretamente), menor do que cerca de 0,6 T_{\max} (diretamente), menor do que cerca de 0,55 T_{\max} (diretamente) ou cerca de 0,5 T_{\max} (diretamente) ou menos.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a concentração de pico (C_{\max} - vestíbulo oral) da substância ativa no plasma do indivíduo é maior do que aquela obtida quando a pulverização é realizada diretamente na boca (C_{\max} - diretamente), sendo que todas as outras condições são as mesmas.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que C_{\max} (vestíbulo oral) é maior do que cerca de 1,05 C_{\max} (diretamente), como por exemplo, cerca de 1,1 C_{\max} (diretamente) ou mais.

23. Dispositivo de pulverização, caracterizado pelo fato de que compreende um recipiente compreendendo um líquido compreendendo uma substância ativa, sendo que o recipiente é equipado com um bocal para pulverizar referido líquido no vestíbulo oral.

24. Dispositivo de pulverização de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que é para uso em um método como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22.

25. Uso de um líquido compreendendo uma substância ativa, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um dispositivo de pulverização para uso em um método como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22.

26. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende i) um líquido compreendendo uma substância ativa, ii) um dispositivo de pulverização compreendendo um recipiente equipado com um bocal para

pulverizar um líquido no vestíbulo oral, e iii) opcionalmente instruções para uso dos mesmos.

27. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende

i) uma substância ativa,

ii) um líquido,

iii) um dispositivo de pulverização compreendendo um recipiente equipado com um bocal para pulverizar um líquido no vestíbulo oral, e

iv) opcionalmente instruções para uso dos mesmos.

10

28. Uso de um kit como definido na reivindicação 26 ou 27 caracterizado pelo fato de que é em um método como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22.

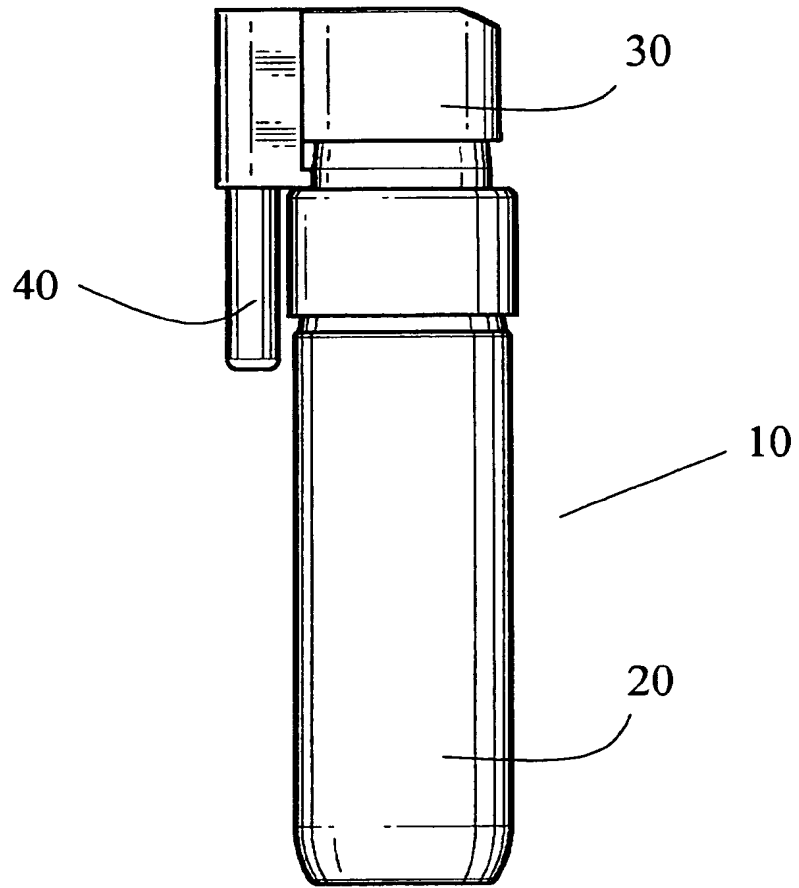


Fig. 1

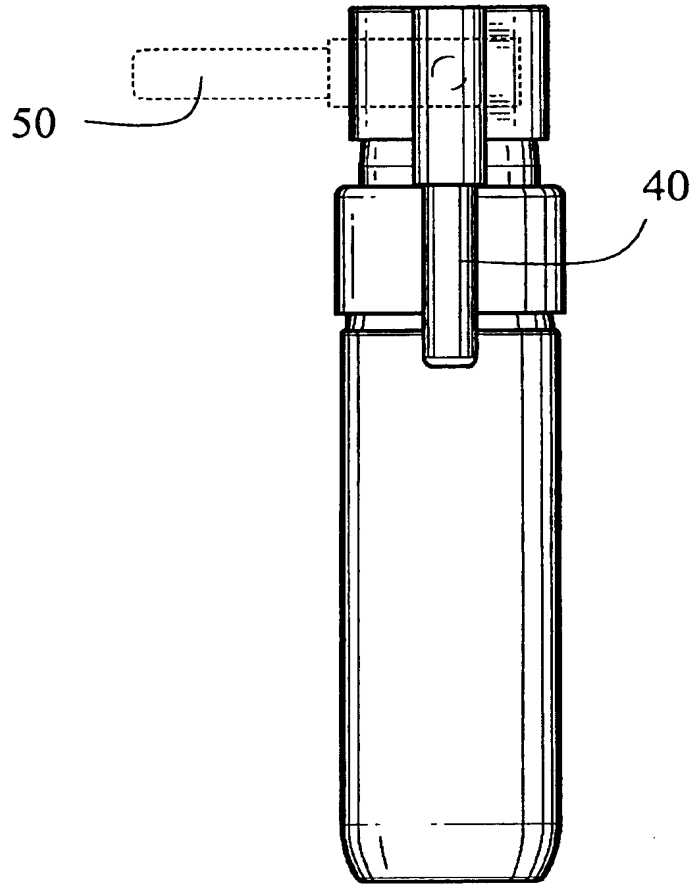


Fig. 2

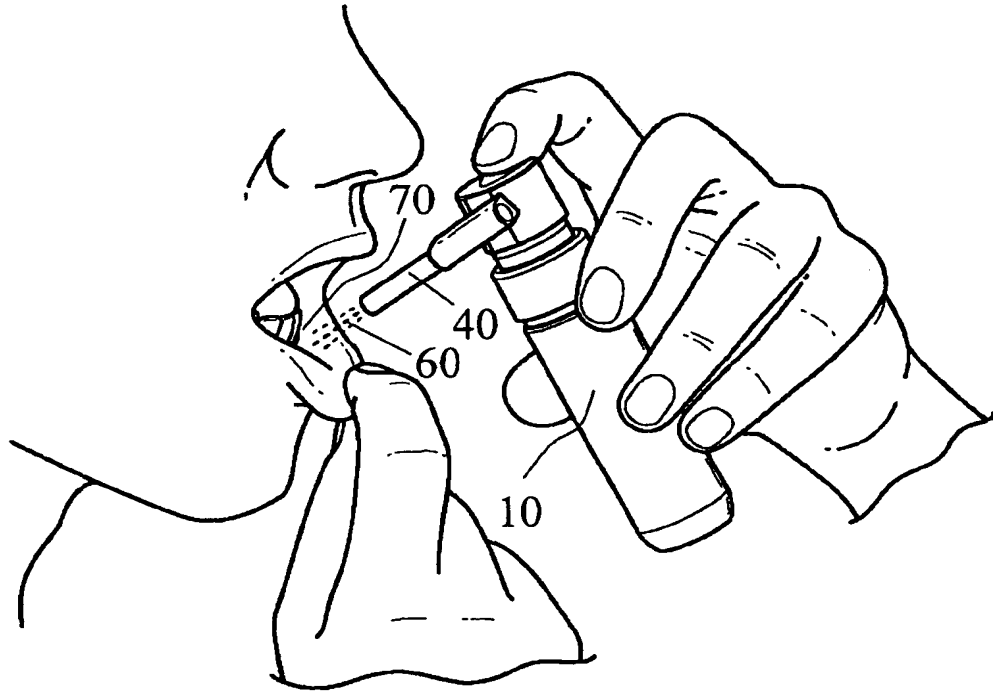


Fig. 3

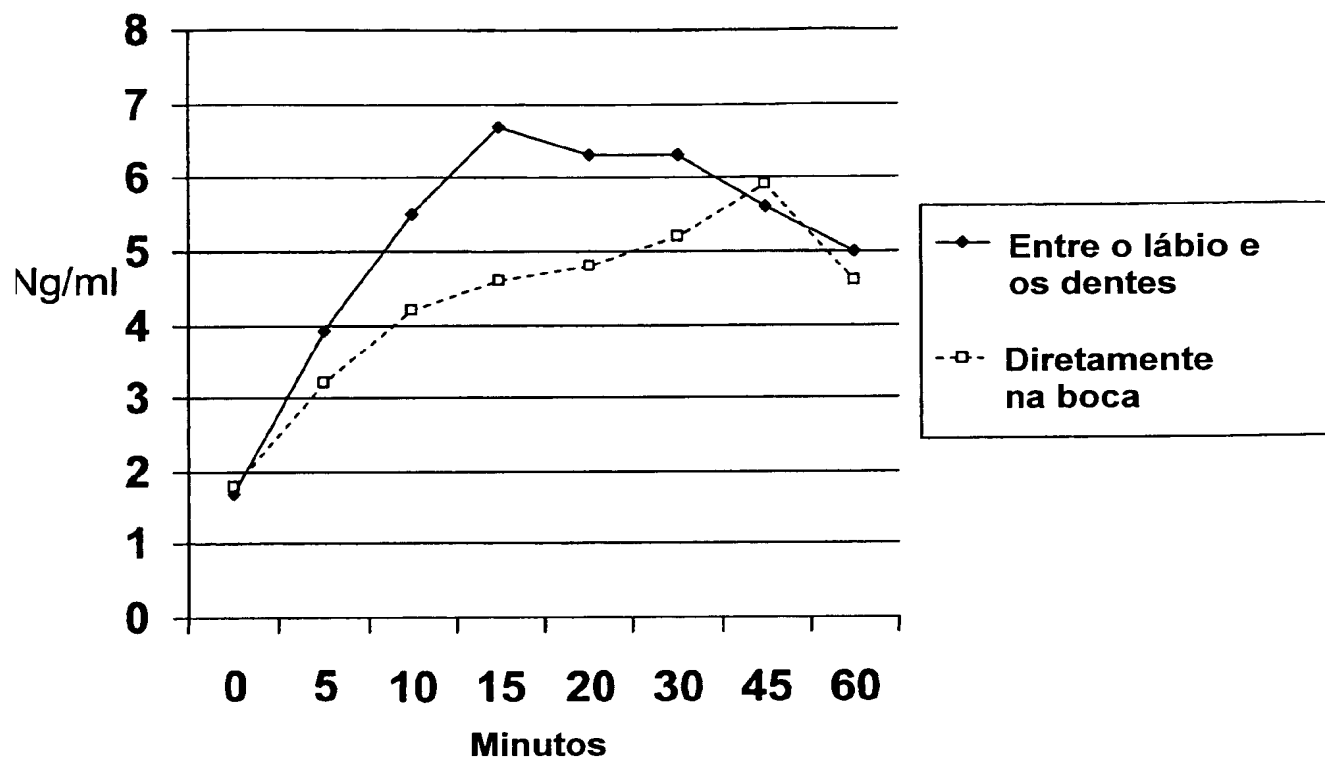


Fig. 4

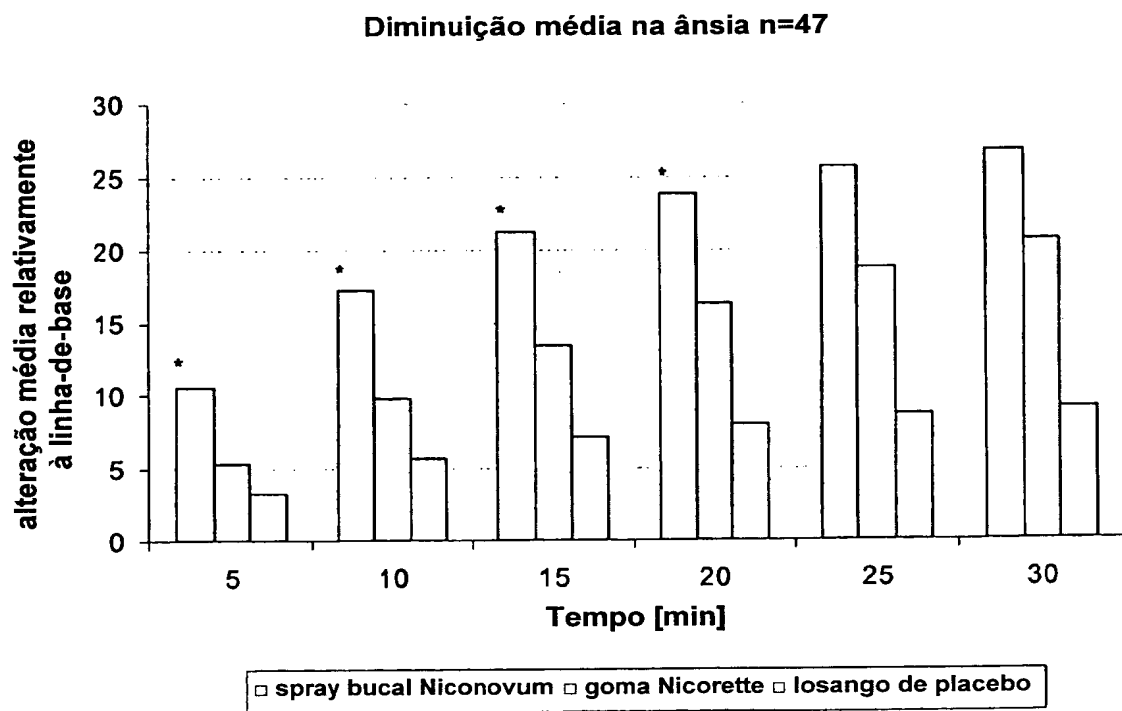


Fig. 5

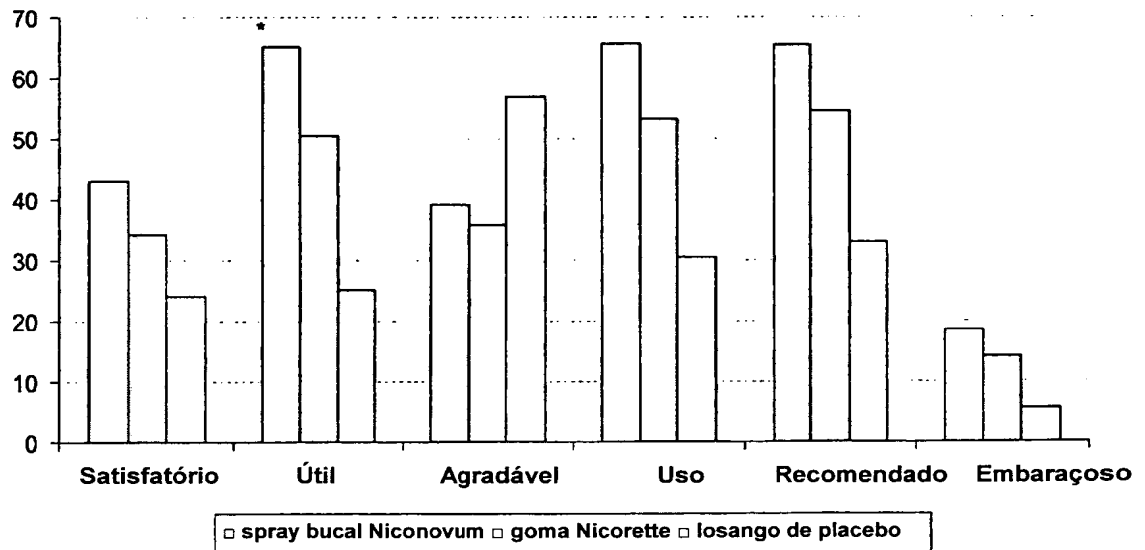
Classificações subjetivas médias do produto de referência n=47

Fig. 6

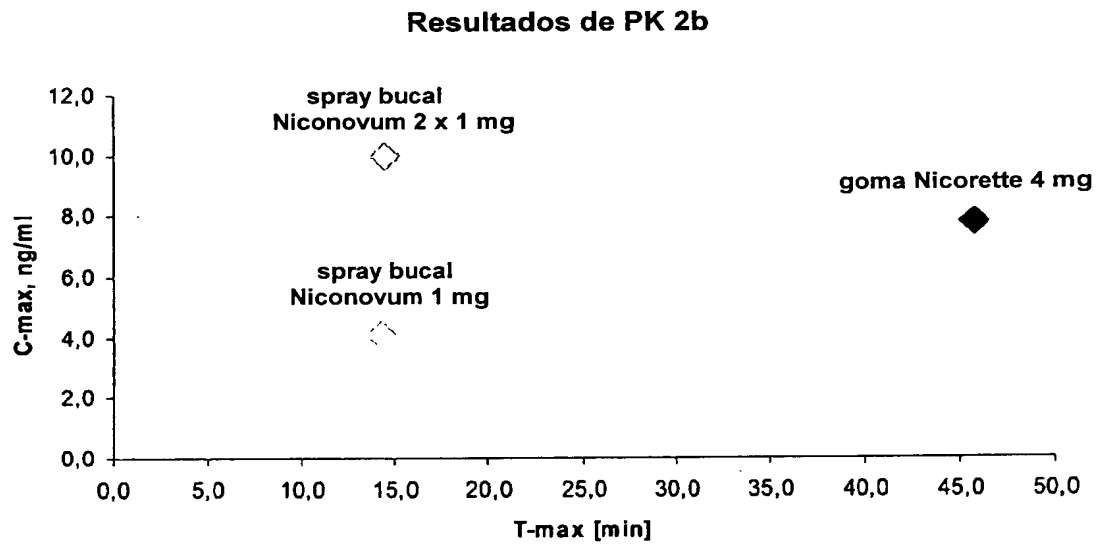


Fig. 7

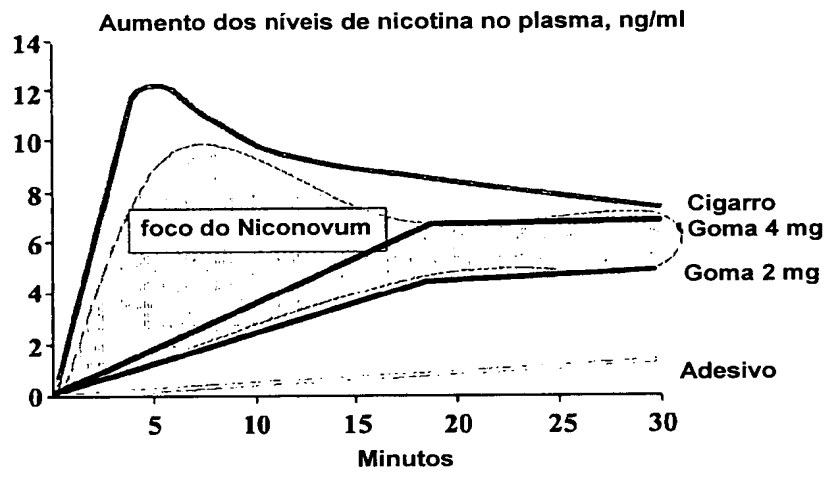


Fig. 8

RESUMO

“MÉTODOS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE UM LÍQUIDO, E PARA APLICAÇÃO DE GOTÍCULAS LÍQUIDAS OU LÍQUIDO ATOMIZADO CONTENDO UMA SUBSTÂNCIA ATIVA NO INTERIOR DA BOCA DE UM INDIVÍDUO, DISPOSITIVO DE PULVERIZAÇÃO, USO DE UM LÍQUIDO, KIT, E, USO DE UM KIT”

A invenção refere-se a um método para a administração oral de um líquido contendo uma substância ativa a um indivíduo para a absorção aperfeiçoada no fluxo sanguíneo do indivíduo incluindo as etapas de proporcionar um dispositivo de fornecimento contendo o líquido e apresentando um bocal para dirigir o líquido em uma direção definida durante o fornecimento; direcionar o bocal no sentido de uma área localizada da boca do indivíduo, sendo particularmente vantajoso para a melhor absorção e um início de ação mais rápido da substância ativa relativamente a outras áreas da boca e/ou de toda a boca; e fornecer uma quantidade predeterminada do líquido diretamente na área localizada mediante o uso do dispositivo de fornecimento, e de um dispositivo de pulverização para a administração de uma substância ativa na cavidade oral de um indivíduo, que inclui um recipiente capaz de armazenar um líquido contendo uma substância ativa, e um bocal que é construído de forma a dispensar o líquido contendo a substância numa direção definida e diretamente em uma área localizada da boca de um indivíduo, sendo que a área localizada é o vestíbulo oral.