

(11) Número de Publicação: PT 1553927 E

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 9/14** (2009.01) **A61K 31/192** (2009.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2003.09.11</b>	(73) Titular(es): <b>ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED</b> <b>MONKSLAND ATHLONE COUNTY WESTMEATH</b> <b>IE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.09.11 US 409587 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2005.07.20</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.11.10</b> <b>225/2010</b>	(72) Inventor(es): <b>DAVID A. CZEKAI</b> <b>SIMON L. MCGURK</b> US US
	(74) Mandatário: <b>ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA</b> PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES DE AGENTES ACTIVOS EM NANOPARTÍCULAS ESTABILIZADAS EM GEL**

(57) Resumo:

DIVULGA-SE UMA FORMA DE DOSAGEM DE GELATINA SÓLIDA OU SEMI-SÓLIDA DE AGENTE ACTIVO EM NANOPARTÍCULAS QUE COMPREENDE, PELO MENOS, UM AGENTE ACTIVO EM NANOPARTÍCULAS E PELO MENOS UMA SUBSTÂNCIA GELIFICANTE QUE APRESENTA UMA GELIFICAÇÃO SUFICIENTE PARA RETER ÁGUA EM EXCESSO NA FORMA DE GELATINA SÓLIDA OU SEMISÓLIDA. AS PARTÍCULAS DO AGENTE ACTIVO TÊM UM DIÂMETRO MÉDIO EFECTIVO ANTES DA INCLUSÃO NA FORMA DE DOSAGEM INFERIOR A CERCA DE 2000 NM. A FORMA DE DOSAGEM DA INVENÇÃO TEM AS VANTAGENS DE FÁCIL ADMINISTRAÇÃO ASSOCIADA A DISSOLUÇÃO RÁPIDA DO AGENTE ACTIVO APÓS A ADMINISTRAÇÃO.

## **RESUMO**

### **"COMPOSIÇÕES DE AGENTES ACTIVOS EM NANOPARTÍCULAS ESTABILIZADAS EM GEL"**

Divulga-se uma forma de dosagem de gelatina sólida ou semi-sólida de agente activo em nanopartículas que compreende, pelo menos, um agente activo em nanopartículas e pelo menos uma substância gelificante que apresenta uma gelificação suficiente para reter água em excesso na forma de gelatina sólida ou semi-sólida. As partículas do agente activo têm um diâmetro médio efectivo antes da inclusão na forma de dosagem inferior a cerca de 2000 nm. A forma de dosagem da invenção tem as vantagens de fácil administração associada a dissolução rápida do agente activo após a administração.

## **DESCRIÇÃO**

### **"COMPOSIÇÕES DE AGENTES ACTIVOS EM NANOPARTÍCULAS ESTABILIZADAS EM GEL"**

#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a uma formulação de dosagem de gelatina sólida ou semi-sólida compreendendo um agente activo em nanopartículas. Antes da incorporação na forma de dosagem, o agente activo em nanopartículas tem um tamanho médio efectivo de partícula inferior a cerca de 2 micrometros.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

##### **A. Antecedentes Relacionados com Composições de Nanopartículas**

As composições do agente activo em nanopartículas, descritas pela primeira vez na patente U.S. Nº 5145684 ("a patente 684"), são partículas que consistem num agente activo pouco solúvel que tem nele adsorvido ou associado à sua superfície um estabilizador de superfície não reticulado. A patente 684 também descreve métodos para produzir essas composições de agentes activos em nanopartículas. As composições de nanopartículas são desejáveis porque com uma diminuição do tamanho de partícula, e um consequente aumento da área superficial, a composição é rapidamente dissolvida e absorvida após a administração.

Métodos para a produção de composições de agentes activos em nanopartículas estão descritos, por exemplo, nas patentes U.S. Nº 5518187 e 5862999, ambas para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente U.S. Nº 5718388, para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; e patente U.S. Nº 5510118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles".

As composições de agentes activos em nanopartículas estão também descritas, por exemplo, nas patentes U.S. Nº 5298262 para "Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; 5302401 para "Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization"; 5318767 para "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging"; 5326552 para "Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants"; 5328404 para "Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates"; 5336507 para "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation"; 5340564 para "Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability"; 5346702 para "Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization"; 5349957 para "Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles"; 5352459 para "Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; 5399363 e 5494683, ambas para "Surface Modified Anticancer Nanoparticles"; 5401492 para "Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents"; 5429824 para "Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer"; 5447710 para "Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents

Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants"; 5451393 para "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging"; 5466440 para "Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays"; 5470583 para "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation"; 5472683 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5500204 para "Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5518738 para "Nanoparticulate NSAID Formulations"; 5521218 para "Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents"; 5525328 para "Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5543133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; 5552160 para "Surface Modified NSAID Nanoparticles"; 5560931 para "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; 5565188 para "Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles"; 5569448 para "Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions"; 5571536 para "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; 5573749 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5573750 para "Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents"; 5573783 para "Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats"; 5580579 para "Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly (ethylene Oxide) Polymers"; 5585108 para "Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic

Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays"; 5587143 para "Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions"; 5591456 para "Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer"; 5593657 para "Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers"; 5622938 para "Sugar Based Surfactant for Nanocrystals"; 5628981 para "Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents"; 5643552 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5718388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; 5718919 para "Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen"; 5747001 para "Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions"; 5834025 para "Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions"; 6045829 para "Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; 6068858 para "Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; 6153225 para "Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen"; 6165506 para "New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen"; 6221400 para "Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors"; 6264922 para "Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions"; 6267989 para "Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions"; 6270806 para "Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions"; 6316029

para "Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form"; 6375986 para "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate"; 6428814 para "Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers"; 6431478 para "Small Scale Mill"; 6432381 para "Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract"; 6582285 para "Apparatus for Sanitary Wet Milling"; e 6592903 para "Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate. Além disso, o pedido de patente U.S. Nº 20020012675 A1, publicado em 31 de Janeiro de 2002, para "Controlled Release Nanoparticulate Compositions" e o pedido de patente internacional Nº WO 02/098565, publicado em 12 de Dezembro de 2002, descrevem composições de agentes activos em nanopartículas.

Estão descritas composições de partículas pequenas amorfas, por exemplo, nas patentes U.S. Nº 4783484 para "Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent"; 4826689 para "Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds"; 4997454 para "Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds"; 5741522 para "Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods"; e 5776496 para "Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter". Nenhuma destas referências, ou qualquer outra referência que descreve composições de nanopartículas, se refere a uma forma de dosagem de gelatina sólida ou semi-sólida de dissolução rápida compreendendo um agente activo em nanopartículas.

## **B. Antecedentes Relacionados com Formulações de Dosagem**

Os produtos farmacêuticos são actualmente concebidos para três grupos de indivíduos: lactentes, crianças e adultos. As necessidades dos lactentes são diferentes das necessidades das crianças dos 2 aos 12 anos de idade e as necessidades das crianças são diferentes das necessidades dos adultos. Além disso, as necessidades da população idosa são diferentes das dos outros adultos. Outra categoria de pessoas que precisa de uma forma alternativa de administração de fármacos é a dos doentes com posologia crónica. A administração repetida de comprimidos ou pílulas pode tornar-se problemática para doentes com necessidade de posologia diária. Assim, é necessária uma forma de dosagem alternativa para uma variedade de populações de doentes.

Os doentes pediátricos têm dificuldade em engolir até atingirem a idade de cerca de 10-16 anos. Os doentes pediátricos mais jovens geralmente ou tomam comprimidos mastigáveis, esmagam e misturam comprimidos normais com alimentos/sumo ou tomam uma forma de dosagem líquida. Os comprimidos mastigáveis, geralmente uma boa forma de dosagem, nem sempre mascaram suficientemente o sabor do agente activo. Esmagar e misturar comprimidos normais com alimentos ou sumo é demorado, sujo e nem sempre prático. A dificuldade de formas de dosagem líquidas, por exemplo, xaropes, é que são volumosos, nem sempre têm um bom sabor e podem ser instáveis em comparação com uma forma de dosagem sólida, tal como um comprimido. Uma forma de dosagem prática e nova seria vantajosa para estes doentes.

Com os avanços das ciências médicas e a atenção centrada em estilos de vida saudáveis, é projectado um crescimento da população idosa nos E.U.A e no estrangeiro. Actualmente, a população dos E.U.A de pessoas com 65 anos de idade ou mais recebe cerca de 30% dos medicamentos receitados. Além disso, prevê-se que possa haver um aumento da procura de fármacos pelos idosos. Apesar da procura desproporcionadamente grande de medicamentos com receita entre os idosos, tem sido relativamente pouca a atenção dirigida a satisfazer as necessidades farmacoterapêuticas únicas deste grupo etário.

Muitos doentes mais velhos experimentam dificuldades em engolir comprimidos ou cápsulas e ainda assim a grande maioria das formas de dosagem administrada aos idosos são comprimidos ou cápsulas. Os comprimidos não revestidos são convenientes e económicos de produzir mas são muitas vezes difíceis de engolir e frequentemente causam desconforto por ficarem "pendurados" na garganta. Os comprimidos revestidos e as cápsulas são um tanto mais fáceis de engolir mas com o aumento da idade e o grande número de fármacos que são administrados a um único indivíduo, esta é uma fonte de apreensão. As formas de dosagem líquidas são relativamente fáceis de administrar mas são mais caras, facilmente derramadas, muitas vezes não sabem bem, ocupam grandes volumes de espaço por unidade de dosagem e têm problemas de estabilidade.

Como é evidente, as necessidades dos idosos diferem das de outras populações e merecem atenção especial no desenvolvimento de novos fármacos, formulação de produtos, embalagem de produtos, rotulagem de produtos, a informação ao doente e no marketing e vendas de produtos. Uma forma de dosagem prática e nova seria vantajosa para estes doentes bem como para outros.

### **C. Antecedentes Relacionados com Formas de Dosagem de Gelatina**

Um sistema de administração de fármacos à base de gelatina seria vantajoso para conseguir facilidade de administração tanto em doentes jovens, mais velhos e com administração crónica. No entanto, esse sistema de administração tem de apresentar suficiente estabilidade e biodisponibilidade. Sem suficiente biodisponibilidade e estabilidade do agente activo, a facilidade de administração é apenas um só passo no processo de terapêutica farmacológica. As formas de dosagem de gelatina da técnica anterior têm sido incapazes de resolver esta necessidade dupla de biodisponibilidade em combinação com a estabilidade de agente activo.

As formulações de administração de fármacos de gelatina mais típicas compreendem formulações de comprimidos revestidos com gelatina e núcleos sólidos ou núcleos líquidos de agentes farmacêuticos encapsulados em gelatina. Um desses exemplos encontra-se na patente U.S. Nº 6197787 de Franson *et al.*, que divulgam uma solução concentrada de fármaco para um enchimento de cápsula de gelatina mole que consiste essencialmente em: (a) um fármaco de ácido orgânico pouco solúvel, tal como um agente analgésico, agente anti-inflamatório, anti-helmíntico, etc.; (b) propilenoglicol; (c) hidróxido de sódio; e (d) água. No entanto, esta formulação de dosagem é uma cápsula de gelatina e não uma formulação de gelatina sólida ou semi-sólida.

Outro exemplo de uma cápsula de gelatina mole é encontrado na patente U.S. Nº 6217902 de Tanner *et al.* Tanner *et al.*

divulgam uma cápsula de gelatina mole compreendendo uma suspensão de uma fase sólida numa fase líquida, em que a fase sólida consiste em esferas encapsuladas com um diâmetro médio de cerca de 149  $\mu\text{m}$  a 2500  $\mu\text{m}$ . As esferas compreendem um revestimento eficaz para evitar a interacção do agente activo com a fase líquida ou a cápsula de gelatina mole. Tanner *et al.* não divulgam uma formulação de gelatina sólida ou semi-sólida.

Um exemplo de uma forma de dosagem de gelatina foi divulgado por Wunderlich na patente U.S. Nº 5932245 ("a patente 245"). Esta patente é dirigida a uma formulação de dosagem que proporciona: (a) uma fase interna compreendendo, pelo menos, um composto em nanopartículas que têm um tamanho médio na gama de 10 a 800 nanometros; e (b) uma fase externa compreendendo gelatina, hidrolisados de colagénio ou as suas misturas. A fase interna desta composição está carregada negativamente e a fase externa está carregada positivamente quando a formulação de dosagem é dissolvida numa solução aquosa que tem um pH inferior a 9,5, ou a fase interna está carregada positivamente e a fase externa está carregada negativamente quando a formulação de dosagem é dissolvida numa solução aquosa que tem um pH superior a 3,5.

Esta referência é diferente da presente invenção em vários aspectos. Em primeiro lugar, a patente 245 requer solubilização do agente activo como parte do processo de fazer as composições de nanossol descritas. A solubilização é conseguida através da utilização de um solvente (coluna 17, linhas, linhas 30-34), seguida por evaporação do solvente, ou através da modificação do pH da gelatina. Por exemplo, um agente activo é dissolvido em etanol, isopropanol, metanol ou acetona (coluna 18, linhas 32-36; coluna 20, linhas 18-20 e 44-48; coluna 22, linhas 4-5 e

29; coluna 23, linhas 30-32) ou o agente activo é dissolvido na gelatina através da modificação do pH da gelatina (coluna 18, linhas 52-55; coluna 21, linhas 23-28 e 43-50; coluna 22, linhas 61-67). Essa solubilização de um agente activo é indesejável, uma vez que a solubilização afecta as várias propriedades do agente activo, tais como o estado de solidificação do agente activo (*i. e.*, se o agente activo está numa forma amorfa ou cristalina), estabilidade do agente activo no estado aquoso, quanto do agente activo voltou ao estado sólido, etc. Essa solubilização é necessária porque nas composições da patente 245, a gelatina funciona para estabilizar as nanopartículas do agente activo.

O único modo de ter a composição de gelatina "a rodear e estabilizar" o agente activo na composição da patente 245 é em primeiro lugar solubilizar o agente activo na gelatina, ou num solvente, seguido pela mistura da solução do solvente/agente activo com a solução de gelatina e posterior evaporação do solvente.

Isto contrasta com os fármacos em nanopartículas tradicionais, que não necessitam de solubilização do agente activo. Pelo contrário, essas composições utilizam um estabilizador de superfície, tal como um tensoactivo, para estabilizar o tamanho das nanopartículas do agente activo após a redução de tamanho de partícula através, por exemplo, de trituração ou homogeneização. Ver, *e. g.*, a patente U.S. Nº 5145684 para "Surface Modified Nanoparticulate Drugs". No entanto, a patente 245 ensina que a utilização de tensioactivos é indesejável nas composições divulgadas porque esses tensioactivos como pode ter efeitos secundários e possível toxicidade. Ver coluna 4, linhas 12-14.

Finalmente, uma outra desvantagem da formulação da patente 245 é que não retém água em excesso, que é essencial para redispersibilidade eficaz e, assim, esta forma de dosagem pode apresentar fraca biodisponibilidade farmacêutica. Isto é provável porque a formulação de gelatina da patente 245 não é uma gelatina hidratada.

Analogamente, a patente U.S. Nº 6066332 ("a patente 332") de Wunderlich *et al.* descreve uma forma de dosagem de gelatina contendo ibuprofeno, tendo um tamanho de partícula de 10 a 800 nanometros, na forma de um nanossol. Como com as composições da patente 245, a patente 332 requer solubilização de ibuprofeno para fazer as formulações de gelatina descritas. Ver, e. g. coluna 8, linha 60, até à coluna 9, linha 5; coluna 9, linhas 15-16 e 31-34. O ibuprofeno é dissolvido num solvente, tal como etanol, isopropanol, metanol ou acetona (coluna 8, linhas 60-62; coluna 9, linhas 31-34; coluna 16, linhas 13-15), ou o ibuprofeno é dissolvido na gelatina através da modificação do pH da gelatina (coluna 9, linhas 10-16; coluna 15, linhas 28-35). Essa solubilização de um agente activo como o ibuprofeno é indesejável, tal como descrito acima.

Além disso, como com a patente 245, uma outra desvantagem para a formulação da patente 332 é que não retém água em excesso, o que é essencial para redispersibilidade eficaz e assim esta forma de dosagem pode apresentar fraca biodisponibilidade farmacêutica.

Outro exemplo de uma forma de dosagem de gelatina foi divulgado por Allen *et al.* na patente U.S. Nº 6066337. Esta patente é dirigida a uma forma de dosagem de dissolução rápida

produzida pela combinação de uma matriz de suporte em partículas com um ingrediente farmacêutico para formar uma mistura farmacêutica, seguida pela formação da mistura farmacêutica numa forma de dosagem. Quando é introduzida num ambiente aquoso, a forma de dosagem é, substancialmente, completamente desintegrável dentro de menos de cerca de 20 segundos. A matriz de suporte em partículas é formada proporcionando uma composição aquosa compreendendo: (a) um meio aquoso, (b) um agente de suporte que compreende um componente de gelatina não hidrolisada tendo uma carga líquida predeterminada, (c) um componente de gelatina hidrolisada tendo uma carga líquida predeterminada com o mesmo sinal que o componente de gelatina não hidrolisada, (d) um agente de volume e (e) um agente volatilizante. O componente de gelatina hidrolisada tem uma solubilidade em solução aquosa maior do que a do componente não hidrolisado. A composição aquosa é introduzida como gotículas numa câmara de secagem aquecida a uma temperatura suficiente para provocar a evaporação de substancialmente todo o meio aquoso e agente volatilizante das gotículas deixando o agente de suporte na forma de partículas secas compreendendo a matriz de suporte em partículas. Esta formulação não é capaz de reter a água em excesso, que é essencial para redispersibilidade eficaz e assim a formulação de Allen et al. apresenta baixa biodisponibilidade farmacêutica.

A publicação internacional N° WO 00/18374 de Swanson et al. divulga uma forma de dosagem de gelatina compreendendo um agente activo em nanopartículas, um estabilizador de superfície e, pelo menos, um polímero de controlo da velocidade. Este polímero permite a libertação controlada do agente activo durante um período de 2 a 24 horas. Outro exemplo de uma forma de dosagem de gelatina é divulgado por Buehler et al. na patente

europeia Nº 0950402. Aqui, um ingrediente farmaceuticamente activo está contido dentro de uma matriz de gelatina que também contém um hidrocolóide, permitindo que a composição seja facilmente mastigada e engolida.

nada da técnica anterior descrita divulga uma forma de dosagem à base de gelatina sólida ou semi-sólida de desintegração rápida em que um ingrediente activo e estável está numa forma de nanopartículas, que não requer solubilização do agente activo como parte do processo de produção da forma de dosagem, e em que a substância gelificante retém excesso de água, proporcionando assim suficiente biodisponibilidade farmacêutica. Isto é significativo porque os sistemas de administração de fármacos de gelatina da técnica anterior não conseguem reter água na matriz de gel, que por isso inibe ou impede a redispersibilidade, e assim as formulações de gelatina da técnica anterior apresentam fraca biodisponibilidade farmacêutica. Além disso, as formas farmacêuticas de gelatina da técnica anterior requerem solubilização dos componentes agentes activos, o que é indesejável uma vez que a solubilização de um agente activo pode alterar as características farmacológicas e farmacocinéticas do agente activo.

Há uma necessidade na técnica de formas farmacêuticas que tenham facilidade de administração, estabilidade do agente activo e biodisponibilidade farmacêutica aumentada dos agentes activos. A presente invenção satisfaz essas necessidades.

## **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

Esta invenção é dirigida ao desenvolvimento surpreendente e inesperado de novas formas farmacêuticas de gelatina sólidas ou semi-sólidas de agentes activos em nanopartículas tal como descrito nas reivindicações. As novas formas farmacêuticas compreendem uma substância gelificante que apresenta solidificação suficiente para reter excesso de água no gel sólido ou semi-sólido.

As formulações farmacêuticas de gelatina sólidas ou semi-sólidas de composições de agentes activos em nanopartículas compreendem, pelo menos, um agente activo em nanopartículas que tem um tamanho médio efectivo de partícula inferior a cerca de 2000 nm e, pelo menos, um estabilizante adsorvido ou associado à sua superfície. O agente activo pode ser pouco solúvel em pelo menos um meio líquido, tal como água. Alternativamente, se um agente activo em nanopartículas não for pouco solúvel, pode ser conjugado com um sal ou outra substância para tornar o agente activo pouco solúvel. Assim, presume-se que agentes úteis em aplicações em terapêutica, cosmética, diagnóstico, bioengenharia, alimentos ou suplementos dietéticos são adequados para a invenção.

Além disso, as formulações farmacêuticas de agentes activos em nanopartículas à base de gelatina sólidas ou semi-sólidas compreendem pelo menos uma substância gelificante, que proporciona uma forma de dosagem de um agente activo que é fácil de administrar, tem estabilidade melhorada do agente activo e dissolução melhorada. A formulação farmacêutica de gelatina sólida ou semi-sólida também apresenta redispersão acrescida do

componente agente activo, que consegue biodisponibilidade farmaceuticamente aceitável.

Um outro aspecto da invenção é dirigido a composições farmacêuticas compreendendo uma composição de agente activo em nanopartículas da invenção. As composições farmacêuticas compreendem, de um modo preferido, pelo menos, um agente activo, pelo menos um estabilizador de superfície, pelo menos uma substância gelificante e, pelo menos, um veículo farmaceuticamente aceitável, bem como quaisquer excipientes desejados.

As formulações de gelatina sólidas ou semi-sólidas da invenção podem ser preparadas de acordo com um método que compreende

(1) formação de uma composição de agente activo em nanopartículas que compreende, pelo menos, um agente activo e, pelo menos, um estabilizador de superfície; (2) mistura da composição de agente activo em nanopartículas com gelatina fundida e (3) formação de uma forma de dosagem sólida da composição para administração. O método não compreende solubilizar o agente activo. Também podem ser adicionados à composição para administração excipientes farmaceuticamente aceitáveis adicionais.

Ainda outro aspecto da presente invenção proporciona um método de tratamento de um indivíduo, incluindo um humano, compreendendo a administração de formulação de agente activo em nanopartículas à base de gelatina sólida ou semi-sólida da invenção, em que a formulação de gelatina apresenta solidificação suficiente para reter água em excesso.

Entender-se-á que tanto a descrição geral anterior como a descrição pormenorizada que se segue pretendem proporcionar explicação adicional da invenção tal como reivindicada.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

Figura 1: Mostra os níveis sanguíneos de cetoprofeno durante um período de tempo de 4 horas após a administração oral de quatro formulações farmacêuticas diferentes de 50 mg de cetoprofeno: (a) formulação de gelatina oral a 5% de cetoprofeno em nanopartículas, (b) formulação de gelatina oral a 20% de cetoprofeno em nanopartículas, (c) a formulação em dispersão líquida de cetoprofeno em nanopartículas, e (d) uma dose comercial do cetoprofeno convencional (cetoprofeno genérico, cápsulas de 50 mg fabricados por Lederle Laboratories (uma Divisão da American Cyanamid Co., Pearl River, NY)). Os estabilizadores de superfície nas formulações (a)-(c) são polivinilpirrolidona (PVP) k29/32 e laurilsulfato de sódio (SLS).

Figura 2: Mostra os níveis sanguíneos de cetoprofeno aos 10 min, 15 min, 20 min e 30 min após a administração oral de quatro formulações farmacêuticas diferentes de 50 mg de cetoprofeno: (a) formulação de gelatina a 20% de cetoprofeno em nanopartículas, (b) formulação de gelatina a 5% de cetoprofeno em nanopartículas, (c) formulação em dispersão líquida de cetoprofeno em nanopartículas, e (d) uma dose comercial do cetoprofeno convencional (cápsulas de 50 mg de cetoprofeno genérico fabricadas por Lederle). Os estabilizadores de superfície das formulações (a)-(c) são PVP k29/32 e SLS.

Figura 3: Mostra os níveis sanguíneos de cetoprofeno durante um período de tempo de 4 horas após administração bucal de quatro formulações farmacêuticas diferentes de 50 mg de cetoprofeno: (a) formulação de gelatina a 5% de cetoprofeno em nanopartículas, (b) formulação em gelatina a 20% de cetoprofeno em nanopartículas, (c) a formulação em dispersão líquida de cetoprofeno em nanopartículas, e (d) uma dose comercial do cetoprofeno convencional (cápsulas a 50 mg de cetoprofeno genérico fabricadas por Lederle). Os estabilizadores de superfície nas formulações (a)-(c) são PVP k29/32 e SLS.

Figura 4: Mostra os níveis sanguíneos de cetoprofeno aos 10 min, 15 min, 20 min e 30 min após a administração bucal de quatro formulações farmacêuticas diferentes de 50 mg de cetoprofeno: (a) formulação em gelatina a 5% de cetoprofeno em nanopartículas, (b) formulação em gelatina a 20% de cetoprofeno em nanopartículas, (c) formulação em dispersão líquida de cetoprofeno em nanopartículas e (d) dose comercial dose de cetoprofeno convencional (cápsulas de cetoprofeno genérico de 50 mg fabricadas por Lederle). Os estabilizadores de superfície nas formulações (a)-(c) são PVP k29/32 e SLS.

#### **DESCRICAÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO**

Esta invenção é dirigida à constatação surpreendente e inesperada de uma nova forma de dosagem de gelatina sólida ou semi-sólida.

As formulações de agente activo em nanopartículas em gelatina sólida ou semi-sólida da invenção compreendem, pelo

menos, um agente activo em nanopartículas a ser administrado com um tamanho médio efectivo de partícula antes da sua inclusão na forma de dosagem inferior a cerca de 2000 nm, pelo menos um estabilizador adsorvido ou associado à superfície do agente activo e, pelo menos, uma substância gelificante que apresenta suficiente gelificação para reter a água em excesso numa forma sólida ou semi-sólida, conseguindo assim redispersibilidade do agente activo. Essa redispersibilidade pode resultar em biodisponibilidade melhorada do agente activo.

Antes da presente invenção, enquanto as formas farmacêuticas de gelatina eram desejáveis, havia um conflito inerente ao desejar mais água na forma de dosagem para aumentar a redispersão do agente activo, sabendo-se que a presença de uma percentagem de água significativa podia resultar na degradação do agente activo a ser administrado. Inesperadamente verificou-se que a presença de água não desestabiliza ou degrada o agente activo em nanopartículas nas formas farmacêuticas da invenção.

As formas farmacêuticas de gelatina da presente invenção, que retêm a água em excesso, dispersam-se e essencialmente fundem-se após administração. A quantidade de água retida pela formulação em gel da invenção é, pelo menos, a quantidade necessária para proporcionar redispersibilidade das nanopartículas do agente activo em nanopartículas após administração. Isto equivale a um teor de água de cerca de 5% a cerca de 97%, de cerca de 20% a cerca de 95%, de cerca de 30% a cerca de 92%, de cerca de 45% a cerca de 90% ou de cerca de 65% a cerca de 85%, com base no peso total da composição.

As vantagens da forma de dosagem de gelatina da invenção podem incluir, mas não estão limitadas a: (1) administração

rápida do agente activo, que se pode correlacionar com a absorção rápida do agente activo; (2) estabilidade do agente activo, que pode incluir a estabilidade do tamanho de partícula e química do agente activo, (3) excelente redispersibilidade do agente activo após administração ou num meio biorrelevante; (4) biodisponibilidade melhorada do agente activo em comparação com uma forma em micropartículas ou solubilizada do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem; (5) um perfil de biodisponibilidade mais consistente para o agente activo, auxiliando na determinação da dosagem, devido aos tamanho de partícula do agente activo mais consistentes presentes na forma de dosagem de gelatina, em comparação com uma forma em micropartículas ou solubilizada do mesmo ingrediente activo, administrado na mesma dosagem; (6) a forma de dosagem de gelatina é facilmente administrada, requer um mínimo de mastigação, dissolve-se rapidamente e essencialmente funde à temperatura corporal; (7) a forma de dosagem de gelatina pode ser formulada para mascarar o sabor desagradável de um agente activo; (8) a forma de dosagem de gelatina é particularmente útil para populações de doentes lactentes, crianças e idosos, bem como para outras populações de doentes que têm dificuldade em engolir comprimidos ou outras formas farmacêuticas sólidas; (9) melhor cumprimento pelo doente uma vez que a forma de dosagem de gelatina é mais fácil de consumir e digerir em comparação com formas farmacêuticas sólidas convencionais, tais como comprimidos; (10) a forma de dosagem de gelatina da invenção não requer agentes solubilizantes potencialmente tóxicos para solubilizar o agente activo; (11) menor volume de administração em relação a uma forma em micropartículas ou solubilizada do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem; (12) carga de dosagem mais elevada em comparação com uma forma em micropartículas ou solubilizada do mesmo agente

activo, administrado na mesma dosagem; (13) menores doses de agente activo necessárias para obter o mesmo efeito farmacológico em comparação com uma forma em micropartículas ou solubilizada do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem, que se pode correlacionar com um decréscimo da toxicidade do agente activo; (14) perfis farmacocinéticos melhorados em comparação com uma forma em micropartículas ou solubilizada do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem; (15) perfis farmacocinéticos substancialmente semelhantes e/ou bioequivalentes das composições do agente activo em nanopartículas quando administrado no estado alimentado em oposição ao jejum; (16) formas farmacêuticas de gelatina bioadesivas de agentes activos em nanopartículas; e (17) as formas farmacêuticas de gelatina da invenção também podem compreender agentes activos em micropartículas e/ou solubilizados, em combinação com o agente activo em nanopartículas.

A presente invenção é aqui descrita utilizando várias definições, como descrito adiante e ao longo do pedido.

Como aqui utilizado, "cerca de" será entendido por especialistas na matéria e vai variar em certa medida com o contexto em que é utilizado. Se existirem utilizações do termo que não são claras para os especialistas na matéria, dado o contexto em que é utilizado, "cerca de" significa até mais ou menos 10% do termo específico.

"Agentes activos ou fármacos convencionais" refere-se a agentes activos ou fármacos não em nanopartículas ou solubilizados. Os agentes activos não em nanopartículas têm um

tamanho médio efectivo de partículas superior a cerca de 2 micrometros.

"Agentes activos pouco solúveis" como aqui utilizado significa que têm uma solubilidade em, pelo menos, um meio líquido inferior a cerca de 30 mg/mL, de um modo preferido inferior a cerca de 20 mg/mL, de um modo preferido, inferior a cerca de 10 mg/mL ou, de um modo preferido, inferior a cerca de 1 mg/mL, à temperatura ambiente. Os agentes activos pouco solúveis em água tendem a ser eliminados do tracto gastrointestinal antes de serem absorvidos na circulação.

Como aqui utilizado com referência a partículas do agente activo estável, "estável" inclui, mas não está limitado a um ou mais dos seguintes parâmetros: (1) as partículas do agente activo são substancialmente quimicamente estáveis, como medido pelas concentrações dos produtos de degradação; (2) as partículas do agente activo não floculam ou aglomeram apreciavelmente devido às forças atractivas interpartículas ou outro aumento do tamanho de partícula com o tempo; (3) a estrutura física das partículas de agente activo não é alterada com o tempo, tal como pela conversão de uma fase amorfa numa fase cristalina; (4) quando o agente activo não foi submetido a um passo de aquecimento a ou acima do ponto de fusão do agente activo na preparação das nanopartículas da invenção.

"Quantidade terapeuticamente eficaz", como aqui utilizado em relação a uma dosagem de agente activo, significa a dosagem que proporciona a resposta farmacológica específica para a qual o agente activo é administrado a um número significativo de indivíduos que necessitam desse tratamento. Realça-se que "quantidade terapeuticamente eficaz" administrada a um indivíduo

específico num caso particular não vai ser sempre eficaz no tratamento das doenças aqui descritas, embora essa dosagem seja considerada uma "quantidade terapeuticamente eficaz" pelos especialistas na matéria. Entender-se-á ainda que as dosagens de agente activo são, em casos particulares, medidas em doses orais ou com referência a níveis de fármaco determinados no sangue.

## **I. Características Preferidas Exemplificativas das Formas de Dosagem de Gelatina da Invenção**

### **A. Perfis de redispersibilidade das formas farmacêuticas de gelatina**

As formas de dosagem de gelatina de agente activo em nanopartículas sólidas ou semi-sólidas da invenção apresentam gelificação suficiente para reter a água em excesso na forma de dosagem do agente activo sólida ou semi-sólida, que proporciona redispersão rápida do agente activo. Essa redispersão rápida pode, de um modo preferido, correlacionar-se com a biodisponibilidade aumentada do agente activo. Isto é significativo porque as formulações de gelatina anteriores não conseguiam conter a água ou quantidades de água suficientes, devido a considerações de estabilidade. Quando está presente água insuficiente numa forma de dosagem de gelatina, o agente activo não está suficientemente dissolvido e absorvido pela corrente sanguínea após a administração porque há pouca ou nenhuma redispersibilidade do agente activo *in vivo*.

As formas de dosagem de gelatina com agente activo em nanopartículas sólidas ou semi-sólidas da invenção redispersam-se, de um modo preferido, de tal forma que o tamanho médio

efectivo de partícula do agente activo redispersado é inferior a cerca de 2 micrometros. Isto é significativo, como se após administração as composições do agente activo em nanopartículas da invenção não se redispersassem num tamanho de partícula substancialmente de nanopartículas, então a forma de dosagem de gelatina pode perder as vantagens oferecidas pela formulação de agente activo num tamanho de partícula de nanopartículas.

Isto é porque as composições de agente activo em nanopartículas beneficiam do tamanho de partícula pequeno do agente activo; se o agente activo não se redispersar nos tamanho de partícula pequenos após administração, então formam-se "blocos" ou partículas de agente activo aglomeradas, devido à energia livre da superfície extremamente elevada do sistema de agente activo em nanopartículas e à força motriz termodinâmica para se obter uma redução global da energia livre. Com a formação dessas partículas aglomeradas, a biodisponibilidade da forma de dosagem pode cair muito abaixo da observada com uma forma do agente activo em nanopartículas que não forma essas partículas aglomeradas.

Além disso, as formas de dosagem de gelatina da invenção apresentam, de um modo preferido, redispersão dramática do componente em partículas de agente activo em nanopartículas após administração a um mamífero, tal como um humano ou animal, como demonstrado pela reconstituição/redispersão em meios aquosos biorrelevantes, tal que o tamanho médio efectivo de partícula das partículas do agente activo redispersado é inferior a cerca de 2 micrometros. Esses meios aquosos biorrelevantes podem ser quaisquer meios aquosos que apresentem a força iônica e pH desejados, que formam a base da biorrelevância dos meios. O pH e força iônica desejados são os que são representativos das

condições fisiológicas encontradas no corpo humano. Esses meios aquosos biorrelevantes podem ser, por exemplo, soluções aquosas de electrólitos ou soluções aquosas de qualquer sal, ácido ou base, ou uma sua combinação, que apresentam o pH e força iónica desejados.

O pH biorrelevante é bem conhecido na técnica. Por exemplo, no estômago, o pH varia desde pouco menos de 2 (mas tipicamente mais do que 1) até 4 ou 5. No intestino delgado o pH pode variar de 4 a 6 e no cólon pode variar de 6 a 8. A força iónica biorrelevante também é bem conhecida na técnica. O fluido gástrico em jejum tem uma força iónica de cerca de 0,1 M, enquanto que o fluido intestinal em jejum tem uma força iónica de cerca de 0,14. Ver, e. g., Lindahl *et al.*, "Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women," *Pharm. Res.*, 14 (4): 497-502 (1997).

Crê-se que o pH e a força iónica da solução de teste é mais crítico do que o teor químico específico. Em conformidade, os valores do pH e força iónica adequados podem ser obtidos através de inúmeras combinações de ácidos fortes, bases fortes, sais, pares ácido-base conjugados individuais ou múltiplos (*i. e.*, ácidos fracos e correspondentes sais desse ácido), electrólitos monopróticos e polipróticos, etc.

Soluções de electrólitos representativas podem ser, mas não estão limitadas a soluções de HCl, variando em concentração desde cerca de 0,001 a cerca de 0,1 M e soluções de NaCl, variando em concentração desde cerca de 0,001 a cerca de 0,1 M e as suas misturas. Por exemplo, as soluções de electrólitos podem ser, mas não estão limitados a HCl cerca de 0,1 M ou menos, HCl cerca de 0,01 M ou menos, HCl cerca de 0,001 M ou menos, NaCl

cerca de 0,1 M ou menos, NaCl cerca de 0,01 M ou menos, NaCl cerca de 0,001 M ou menos e as suas misturas. Destas soluções de electrólitos, a de HCl 0,01 M e/ou NaCl 0,1 M são as mais representativos das condições fisiológicas humanas em jejum, devido às condições de pH e força iónica do tracto gastrointestinal proximal.

As concentrações dos electrólitos de HCl 0,001 M HCl, HCl 0,01 M e HCl 0,1 M correspondem a pH 3, pH 2 e pH 1, respectivamente. Assim, uma solução de HCl 0,01 M simula as condições ácidas típicas encontradas no estômago. Uma solução de NaCl 0,1 M proporciona uma aproximação razoável das condições de força iónica encontradas em todo o corpo, incluindo os fluidos gastrointestinais, embora concentrações superiores a 0,1 M possam ser empregues para simular condições de alimentação no trato GI humano.

Soluções exemplificativas de sais, ácidos, bases ou as suas combinações, que apresentam o pH e força iónica desejados, incluem mas não estão limitadas a ácido fosfórico/sais fosfato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, ácido acético/sais acetato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, ácido carbónico/sais bicarbonato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto e ácido cítrico/sais citrato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto.

Noutras formas de realização da invenção, as partículas de agente activo redispersadas da invenção (redispersadas em meios aquosos, biorrelevantes ou quaisquer outros meios adequados) têm um tamanho médio efectivo de partícula inferior a cerca de 1900 nm, inferior a cerca de 1800 nm, inferior a cerca de 1700 nm, inferior a cerca de 1600 nm, inferior a cerca de

1500 nm, inferior a cerca de 1400 nm, inferior a cerca de 1300 nm, inferior a cerca de 1200 nm, inferior a cerca de 1100 nm, inferior a cerca de 1000 nm, inferior a cerca de 900 nm, inferior a cerca de 800 nm, inferior a cerca de 700 nm, inferior a cerca de 600 nm, inferior a cerca de 500 nm, inferior a cerca de 400 nm, inferior a cerca de 300 nm, inferior a cerca de 250 nm, inferior a cerca de 200 nm, inferior a cerca de 150 nm, inferior a cerca de 100 nm, inferior a cerca de 75 nm ou inferior a cerca de 50 nm, como medido por métodos de dispersão da luz, microscopia, ou outros métodos apropriados.

A redispersibilidade pode ser testada utilizando qualquer meio adequado conhecido na técnica. Ver, e. g., as secções de exemplos da patente U.S. N° 6375986 para "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate". Meios de redispersão exemplificativos incluem, mas não está limitados a água estéril para injecção, soro fisiológico, dextrose, solução de Ringer com lactato e solução de Ringer.

#### **B. Biodisponibilidade melhorada**

Uma vantagem tipicamente associada às formas de dosagem de gelatina sólidas ou semi-sólidas da invenção é uma redução do intervalo de tempo entre a administração de uma dose e a apresentação física do agente activo. Este intervalo de tempo está geralmente associado à desagregação da forma de dosagem e à distribuição subsequente do agente activo.

Uma segunda vantagem das formas de dosagem de gelatina sólidas ou semi-sólidas é que a gelatina funde à temperatura corporal. Assim, após administração o agente activo pode ser absorvido bucalmente directamente para a corrente sanguínea, reduzindo assim o efeito de primeira passagem do fígado sobre a biodisponibilidade global do agente activo de uma dose unitária. Esta segunda vantagem é aumentada porque a incorporação do tamanho de nanopartículas do agente activo em formulações de gelatina sólidas ou semi-sólidas da invenção permite a dissolução rápida na cavidade oral.

Esta combinação de administração rápida, estabilidade e redispersibilidade melhorada pode, de um modo preferido, obter biodisponibilidade aumentada do agente activo em comparação com os sistemas de administração de agentes activos à base de gelatina conhecidos anteriormente. Surpreendentemente, as formas de dosagem de gelatina da invenção também são superiores a dispersões de agentes activos em nanopartículas do mesmo agente activo. Isto é particularmente inesperado uma vez que geralmente as formas de dosagem líquidas têm maior biodisponibilidade e início de acção mais rápido em comparação com formas de dosagem sólidas ou semi-sólidas.

Além disso, as formas de dosagem de gelatina da invenção pode proporcionar um perfil de biodisponibilidade mais consistente, que auxilia na determinação da dosagem, uma vez que as formas de dosagem de gelatina da invenção têm, de um modo preferido, uma gama estreita de tamanho de partícula do agente activo. As formas de dosagem de gelatina que têm tamanho de partícula de agente activo altamente variáveis, incluindo cristais grandes, podem resultar num perfil de biodisponibilidade variável de dose para dose porque as

partículas mais pequenas dissolvem-se mais rapidamente do que os agregados maiores ou as partículas de cristais maiores. Para agentes activos que têm uma biodisponibilidade limitada pela velocidade de dissolução, tais como agentes activos fracamente solúveis em água, uma velocidade de dissolução mais rápida está associada a uma maior biodisponibilidade e uma velocidade de dissolução mais lenta está associada a uma biodisponibilidade menor. Nesses casos, a biodisponibilidade está relacionada com a área da superfície de um agente activo administrado e, portanto, a biodisponibilidade aumenta com uma redução do tamanho de partícula do agente dispersado. Com uma composição que tem tamanho de partícula muito variáveis, a biodisponibilidade torna-se altamente variável e inconsistente e as determinações das dosagens tornam-se difíceis. Isto pode ser especialmente problemático para agentes activos que têm uma gama de dosagem preferida, tais como imunossupressores, agentes quimioterapêuticos, etc.

Por fim, as formas de dosagem de gelatina de agentes activos em nanopartículas da invenção apresentam, de um modo preferido, biodisponibilidade aumentada, na mesma dose do mesmo agente activo, requerem doses mais pequenas e apresentam semi-vida plasmática mais longa em comparação com as formulações de agentes activos convencionais anteriores.

#### **C. Dosagem de Agente Activo, Toxicidade e Volume De Dosagem Diminuídos e Carga da Dose de Agente Activo Aumentada**

Noutro aspecto da invenção, as formas de dosagem de gelatina de agentes activos em nanopartículas da invenção podem ter biodisponibilidade aumentada de tal forma que a dosagem do

agente activo pode ser reduzida em comparação com uma forma de dosagem sem nanopartículas convencional do mesmo agente activo, o que pode resultar na diminuição da toxicidade associada ao agente activo.

Além disso, uma maior biodisponibilidade das formas de dosagem de gelatina de agentes activos em nanopartículas da invenção pode permitir um volume mais pequeno de dosagem do agente activo. Isto é particularmente significativo para populações de doentes, tais como idosos, crianças e lactentes.

As formas de dosagem de gelatina da invenção podem ser formuladas para dosagens em qualquer volume, mas são formuladas, de um modo preferido, em volumes equivalentes ou inferiores aos das formas de dosagem convencionais existentes do mesmo agente activo (*i. e.,* formulações de agente activo não em nanopartículas ou solubilizadas). Por exemplo, esta invenção abrange formas de dosagem de gelatina formulada num volume que é, pelo menos, metade do de uma forma de dosagem convencional não em nanopartículas do mesmo agente activo. Mesmo volumes de dosagem mais pequenos também são possíveis.

A dose de carga máxima das formas de dosagem de gelatina da invenção é significativamente superior à dose de carga máxima proporcionada por formulações convencionais dos mesmos agentes activos. Prevê-se que seja útil uma dose de carga que é o dobro ou mais da que é utilizada em formas de dosagem convencionais não em nanopartículas do mesmo agente activo.

**D. A Forma de Dosagem de Gelatina não Requer Agentes Solubilizantes Potencialmente Tóxicos para o Agente Activo**

A preparação da forma de dosagem de gelatina oral sólida ou semi-sólida não requer a solubilização do agente activo. Isto é significativo, uma vez que as formas de dosagem de gelatina da técnica anterior requeriam a solubilização do agente activo. Essa solubilização de um agente activo é indesejável, pois pode alterar as características farmacocinéticas e farmacológicas do agente activo. Por exemplo, a solubilização seguida por precipitação de um agente activo pode resultar numa modificação do estado de solidificação do agente activo (*i. e.*, se o agente activo está em forma amorfa ou cristalina), pode afectar a estabilidade do agente activo no estado aquoso e pode afectar quanto do agente activo voltou ao estado sólido.

**E. As Formas de Dosagem de Gelatina da Invenção são Úteis para Tratamento de Populações de Doentes Específicas**

Devido à sua facilidade de administração, as composições de acordo com a presente invenção são particularmente úteis para as necessidades específicas de pediatria, geriatria e doentes com disfagia, bem como doentes com necessidades de dosagem crónica. As formulações de gelatina sólidas ou semi-sólidas para administração de agentes activos são vantajosas devido à sua facilidade de administração, conveniência e natureza amiga do doente. Estima-se que 35% a 50% da população tem dificuldade em engolir comprimidos e cápsulas de gelatina dura, especialmente os doentes pediátricos e geriátricos. As formulações de gelatina sólidas ou semi-sólidas para administração de agentes activos da invenção eliminam a necessidade de engolir um comprimido ou

cápsula inteira, uma vez que a forma de dosagem se "derrete" após administração.

Uma das utilizações contempladas das formulações de gelatina sólidas ou semi-sólidas de agentes activos em nanopartículas é para doentes pediátricos. Na formulação da forma de dosagem de gelatina, a aptidão para moldar a gelatina em formas que são agradáveis e/ou de entretenimento, incluindo mas não limitadas a animais, letras, números, formas geométricas, personagens, etc., é particularmente útil para administração a doentes jovens.

#### **F. Perfis Farmacocinéticos Melhorados**

As formas de dosagem de gelatina da invenção podem apresentar um perfil farmacocinético desejável quando administradas a indivíduos mamíferos. Por exemplo, o perfil farmacocinético das formas de dosagem de gelatina pode mostrar: (1) que o  $T_{max}$  de um agente activo quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero após a administração é, de um modo preferido, inferior ao  $T_{max}$  para uma forma convencional, não em nanopartículas do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem; (2) que a  $C_{max}$  de um agente activo quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero após a administração é, de um modo preferido, maior do que a  $C_{max}$  para uma forma convencional não em nanopartículas do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem; e/ou (3) que a AUC de um agente activo quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero após a administração é, de um modo preferido, maior do que a AUC de uma forma

convencional, não em nanopartículas do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem.

O perfil farmacocinético desejável como aqui utilizado, é o perfil farmacocinético medido após a dose inicial de um agente activo. As composições podem ser formulados de qualquer forma como aqui descrito e como é conhecido pelos especialistas na técnica.

Uma forma de dosagem de gelatina preferida da invenção apresenta em ensaios farmacocinéticos comparativos com uma formulação não em nanopartículas do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem, um  $T_{max}$  não superior a cerca de 90%, não superior a cerca de 80%, não superior a cerca de 70%, não superior a cerca de 60%, não superior a cerca de 50%, não maior superior a cerca de 30%, não superior a cerca de 25%, não superior a cerca de 20%, não superior a cerca de 15% ou não superior a cerca de 10% do  $T_{max}$  apresentado pela formulação não em nanopartículas do mesmo agente activo.

Uma forma de dosagem de gelatina preferida da invenção apresenta em ensaios farmacocinéticos comparativos com uma formulação não em nanopartículas do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem, uma  $C_{max}$  que é, pelo menos, cerca de 10%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90% ou, pelo menos, cerca de 100% superior à  $C_{max}$  apresentada pela formulação não em nanopartículas do mesmo agente activo.

Uma composição farmacêutica de gelatina preferida da invenção apresenta em ensaios farmacocinéticos comparativos com uma formulação não em nanopartículas do mesmo agente activo, administrado na mesma dosagem, uma AUC é que, pelo menos, cerca de 10%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90% ou, pelo menos, cerca de 100% superior à AUC apresentada pela formulação não em nanopartículas do mesmo agente activo.

#### **G. Formas de Dosagem de Gelatina com Perfis Farmacocinéticos em Combinação**

Em ainda outra forma de realização da invenção, as formas de dosagem de gelatina da invenção podem compreender múltiplas composições de agentes activos em nanopartículas do mesmo ou de diferentes agentes activos. Quando o agente activo é o mesmo, as composições podem diferir, por exemplo, quanto ao tamanho de partícula do agente activo ou à dosagem do agente activo. Além disso, a forma de dosagem de gelatina pode compreender um ou mais agentes activos solubilizados ou com tamanho de partícula de micropartículas convencionais.

Por exemplo, a forma de dosagem de gelatina pode compreender uma primeira composição de agente activo que tem um tamanho de partícula de nanopartículas, que confere um  $T_{max}$  curto e tipicamente uma  $C_{max}$  mais alta. Esta primeira composição de agente activo em nanopartículas pode ser combinada com uma

segunda composição compreendendo: (1) o mesmo agente activo tendo um tamanho de partícula maior (mas ainda em nanopartículas como aqui definido) e apresentando portanto uma absorção mais lenta, um  $T_{max}$  mais longo e tipicamente uma  $C_{max}$  mais baixa; (2) o mesmo agente activo tendo um tamanho de partícula de micropartículas ou que está solubilizado, apresentando um  $T_{max}$  mais longo e tipicamente uma  $C_{max}$  mais baixa; e/ou (3) um agente activo diferente tendo tamanho de partícula de nanopartículas, tamanho de partícula de micropartículas ou que está solubilizado.

A segunda, terceira, quarta, etc., composições do agente activo podem diferir da primeira, e umas das outras, por exemplo: (1) quanto aos tamanhos médios efectivos das partículas do agente activo; (2) à dosagem do agente activo; ou (3) à identidade do agente activo. Essa composição de combinação pode reduzir a frequência da dose necessária.

Se a segunda composição do agente activo tiver um tamanho de partícula de nanopartículas, então, de um modo preferido, as partículas do agente activo da segunda composição têm, pelo menos, um estabilizador de superfície associado à superfície das partículas de agente activo. O um ou mais estabilizadores de superfície podem ser iguais ou diferentes do ou dos estabilizadores de superfície presentes na primeira composição de agente activo.

Noutro aspecto da invenção, as partículas do agente activo em nanopartículas podem ser combinadas com as partículas em micropartículas do mesmo agente activo para proporcionar uma forma de dosagem de gelatina que apresenta libertação prolongada

ou controlada. A combinação de partículas muito pequenas de agente activo, i. e., partículas do agente activo em nanopartículas, em combinação com partículas maiores do agente activo, i. e., partículas do agente activo micronizadas, pode permitir a obtenção da apresentação simultânea de componentes de agente activo de libertação imediata (IR) e de libertação controlada (CR). Para efeitos desta invenção, os agentes activos "em nanopartículas" têm um tamanho médio efectivo de partículas inferior a cerca de 2 micrometros e os agentes activos micronizados têm um tamanho médio efectivo de partículas superior a cerca de 2 micrometros.

As partículas do agente activo em nanopartículas, que representam o componente IR, dão rápida dissolução *in vivo*, devido ao seu tamanho pequeno e correspondente superfície específica grande. Alternativamente, as partículas do agente activo micronizado, representando o componente CR, dão dissolução *in vivo* mais lenta, devido a um tamanho de partícula comparativamente grande e superfície específica correspondente pequena.

Os componentes IR e CR representando uma gama ampla de taxas de dissolução *in vivo* (e, portanto, informação sobre taxas de entrada *in vivo* para absorção) podem ser manipulados através de um controlo preciso do tamanho de partícula do agente activo. Assim, as composições podem compreender uma mistura de partículas de agente activo em nanopartículas, em que cada população de partículas tem um tamanho definido que se correlaciona com uma taxa de libertação precisa, e as composições podem compreender uma mistura de partículas de agente activo em micropartículas, em que cada população de

partículas tem um tamanho definido que se correlaciona com uma taxa de libertação precisa.

**H. Os Perfis Farmacocinéticos das Composições de Agentes Activos da Invenção não são Afectadas pelo Estado Alimentado ou de Jejum do Indivíduo que Ingere a Composição**

A invenção abrange uma forma de dosagem de gelatina de um agente activo em nanopartículas, em que o perfil farmacocinético do agente activo é, de um modo preferido, não substancialmente afectado pelo estado alimentado ou em jejum de um indivíduo que ingere a composição, quando administrada a um ser humano. Isto significa que não há diferença substancial da quantidade de agente activo absorvido ou da taxa de absorção do agente activo quando as formas de dosagem de gelatina são administradas no estado alimentado em relação ao estado de jejum.

A invenção abrange também uma forma de dosagem de gelatina de um agente activo em nanopartículas em que a administração da forma de dosagem de gelatina a um indivíduo em estado de jejum é bioequivalente à administração da forma de dosagem de gelatina a um indivíduo em estado alimentado. "Bioequivalência" é, de um modo preferido, estabelecida por um Intervalo de Confiança (IC) de 90% entre 0,80 e 1,25 para ambos  $C_{max}$  e AUC ao abrigo das directrizes regulamentares da U.S. Food and Drug Administration ou uma IC de 90% para a AUC entre 0,80 a 1,25 e uma IC de 90% para  $C_{max}$  entre 0,70 a 1,43 ao abrigo das directrizes regulamentares europeias da EMEA ( $T_{max}$  não é relevante para determinações de bioequivalência ao abrigo das directrizes regulamentares da USFDA e EMEA).

As vantagens de uma forma de dosagem que substancialmente elimina o efeito dos alimentos incluem um aumento da conveniência do indivíduo, aumentando assim o cumprimento pelo indivíduo, uma vez que o indivíduo não precisa de se certificar de que está a tomar uma dose com ou sem alimentos. Isto é significativo, uma vez que um mau cumprimento pelo indivíduo se pode observar um aumento da patologia médica para a qual o agente activo está a ser receitado.

A diferença na absorção das formas de dosagem de gelatina da invenção, quando administradas em estado alimentado versus o estado de jejum é, de um modo preferido, inferior a cerca de 100%, inferior a cerca de 90%, inferior a cerca de 80%, inferior a cerca de 70%, inferior a cerca de 60%, inferior a cerca de 50%, inferior a cerca de 40%, inferior a cerca de 30%, inferior a cerca de 25%, inferior a cerca de 20%, inferior a cerca de 15%, inferior a cerca de 10%, inferior a cerca de 5% ou inferior a cerca de 3%.

#### **I. Formas de Dosagem de Gelatina Bioadesivas de Agentes Activos em Nanopartículas**

As formas de dosagem de gelatina bioadesivas de agentes activos em nanopartículas de acordo com a presente invenção compreendem, pelo menos, um estabilizador de superfície catiónico, que são descritos em mais pormenor adiante. As formas de dosagem de gelatina bioadesivas de agentes activos em nanopartículas apresentam bioadesão excepcional a superfícies biológicas, tais como mucosas. O termo bioadesão refere-se a qualquer interacção atractiva entre duas superfícies biológicas

ou entre uma superfície biológica e uma superfície sintética. No caso de agentes activos em nanopartículas bioadesivos, o termo bioadesão é utilizado para descrever a adesão entre os agentes activos em nanopartículas e um substrato biológico (*i. e.* mucina gastrointestinal, tecido pulmonar, mucosa nasal, etc.). Ver e. g. a patente U.S. Nº 6428814 para "Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers".

As formas de dosagem de gelatina bioadesivas de agentes activos em nanopartículas da invenção são úteis em qualquer situação em que é desejável aplicar as composições numa superfície biológica. As formas de dosagem de gelatina bioadesivas revestem a superfície alvo com uma película contínua e uniforme que invisível a olho nú humano.

Uma forma de dosagem de gelatina bioadesiva de um agente activo em nanopartículas torna mais lento o trânsito da forma de dosagem, e algumas partículas de agente activo com grande probabilidade também aderem a outros tecidos além das células da mucosa e portanto proporcionam uma exposição prolongada ao agente activo, aumentando assim a absorção e a biodisponibilidade da dosagem administrada.

## **II. Composições**

A composição de partida de agente activo em nanopartículas, antes da formulação numa forma de dosagem de gelatina sólida ou semi-sólida compreende, pelo menos, um agente activo tendo um tamanho médio efectivo de partícula inferior a

cerca de 2 micrometros e, pelo menos, um estabilizador de superfície adsorvida ou associado à superfície do agente activo.

Os estabilizadores de superfície úteis aqui aderem fisicamente ou associam-se à superfície do agente activo em nanopartículas, mas não reagem quimicamente com as partículas do agente activo ou ele próprio. As moléculas individuais do estabilizador de superfície estão, de um modo preferido, essencialmente isentas de reticulações intermoleculares.

A presente invenção também inclui composições de agentes activos em nanopartículas estabilizadas em gel conjuntamente com um ou mais transportadores, adjuvantes ou veículos não tóxicos fisiologicamente aceitáveis, referidos colectivamente como transportadores. As composições podem ser formuladas para administração em forma sólida ou semi-sólida.

#### **A. Agentes activos**

A invenção pode ser praticada com uma grande variedade de agentes activos. O agente activo é, de um modo preferido, pouco solúvel e dispersível em, pelo menos, um meio líquido. Os meios de dispersão líquidos úteis incluem, mas não estão limitados a água, soluções aquosas de sais, óleo de cártamo e solventes, tais como etanol, t-butanol, hexano e glicol. Por "pouco solúvel" significa-se que o agente activo tem uma solubilidade nos meios de dispersão líquidos inferior a cerca de 30 mg/mL, de um modo preferido, inferior a cerca de 20 mg/mL, de um modo preferido, inferior a cerca de 10 mg/mL e, de um modo mais preferido, inferior a cerca de 1 mg/mL. Podem ser utilizados dois ou mais agentes activos em combinação.

Se um agente activo não for pouco solúvel, pode ser conjugado com um sal ou outra substância para tornar o agente activo pouco solúvel. Assim, os agentes activos que têm, por exemplo, utilizações terapêuticas, cosméticas, de diagnóstico ou de bioengenharia são considerados adequados para a invenção.

O agente activo pode estar presente tanto substancialmente na forma de um enantiómero opticamente puro ou como uma mistura racémica ou não, de enantiómeros. Além disso, o agente activo pode estar numa forma cristalina, forma semi-cristalina, forma amorfa, forma semi-amorfa ou uma sua combinação.

O agente activo pode ser seleccionado de uma variedade de classes de fármacos conhecidos, incluindo, por exemplo, inibidores de COX-2, retinóides, agentes anticancerígenos, NSAID, proteínas, péptidos, nucleótidos, fármacos antibobesidade, nutracêuticos, suplementos dietéticos, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, antifúngicos, agentes terapêuticos oncológicos, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatórios, anti-helmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antiepilepticos, anti-histaminas, anti-hipertensores, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, imunossupressores, agentes antitiroidianos, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos (hipnóticos e neurolépticos), adstringentes, agentes bloqueadores de beta adrenoceptores, produtos e substitutos do sangue, agentes inotrópicos cardíacos, meios de contraste, corticosteróides, supressores da tosse (expectorantes e mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico de immagiologia, diuréticos,

dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes imunológicos, agentes de regulação dos lípidos, relaxantes musculares, parassímpatomiméticos, calcitonina da paratiróide e bisfosfonatos, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas sexuais (incluindo esteróides), agentes antialérgicos, estimulantes e anorécticos, simpatomiméticos, agentes da tiróide, vasodilatadores, xantinas, formulações alfa-hidroxiladas, agentes terapêuticos para a fibrose quística, terapias para a asma, terapias para enfisema, terapias para síndrome do esforço respiratório, terapias para bronquite crónica, terapias para doença pulmonar obstrutiva crónica, terapias para rejeição do transplante de órgãos, terapias para tuberculose e outras infecções dos pulmões, e terapias para doenças respiratórias associadas à síndrome da imuno deficiência adquirida.

Exemplos de agentes activos representativos úteis nesta invenção incluem, mas não estão limitados a aciclovir, alprazolam, altretamina, amiloride, amiodarona, mesilato de benztropina, bupropiona, cabergolina, candesartan, cerivastatina, cloropromazina, ciprofloxacina, cisapride, claritromicina, clonidina, clopidogrel, ciclobenzaprina, ciproheptadina, delavirdina, desmopressina, diltiazem, dipiridamole, dolasetron, maleato de enalapril, enalaprilat, famotidina, felodipina, furazolidona, glipizide, irbesartan, cetoconazole, lansoprazole, loratadina, loxapina, mebendazole, mercaptoperurina, lactato de milrinona, minociclina, mitoxantrona, mesilato de nelfinavir, nimodipina, norfloxacina, olanzapina, omeprazole, penciclovir, pimozide, tacolimus, quazepam, raloxifeno, rifabutina, rifampina, risperidona, rizatriptano, saquinavir, sertralina, sildenafile, acetil-sulfisoxazole, temazepam, tiabendazole, tioguanina, trandolapril, triamtereno,

trimetrexato, troglitazona, trovafloxacina, verapamil, sulfato de vinblastina, micofenolato, atovaquona, proguanil, ceftazidima, cefuroxima, etoposido, terbinafina, talidomida, fluconazole, amsacrina, dacarbazina, teniposido e acetilsalicilato.

Nutracêuticos e suplementos dietéticos exemplificativos são divulgados, por exemplo, em Roberts et al. *Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods* (American Nutraceutical Association, 2001).

Um nutracêutico ou suplemento dietético, também conhecido como fitoquímicos ou alimentos funcionais, é geralmente qualquer de uma classe de suplementos dietéticos, vitaminas, minerais, plantas ou alimentos curativos que têm efeitos médicos ou farmacêuticos sobre o organismo. Nutracêuticos ou suplementos dietéticos exemplificativos incluem, mas não estão limitados a luteína, ácido fólico, ácidos gordos (e. g., DHA e ARA), extractos de frutos e vegetais, suplementos vitamínicos e minerais, fosfatidilserina, ácido lipóico, melatonina, glucosamina/condroitina, Aloe vera, Guggul, glutamina, aminoácidos (e. g., iso-leucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina), chá verde, licopeno, alimentos integrais, aditivos alimentares, plantas, fitonutrientes, antioxidantes, flavonóides constituintes de frutos, óleo de onagra, sementes de linhaça, óleos de peixes e animais marinhos e probióticos. Os nutracêuticos e suplementos dietéticos também incluem alimentos de bioengenharia manipulados geneticamente para terem uma propriedade desejada, também conhecidos como "alimentos".

Uma descrição destas classes de agentes activos e uma listagem de espécies dentro de cada classe pode ser encontrada em *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, Vigésima-nona Edição (The Pharmaceutical Press, Londres, 1989. Os agentes activos estão disponíveis comercialmente e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na matéria.

### **B. Estabilizadores de Superfície**

A escolha de um estabilizador de superfície é não trivial e normalmente requer experimentação extensa para se obter uma formulação desejável.

Estabilizadores de superfície úteis exemplificativos incluem, mas não estão limitados a excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Esses excipientes incluem vários polímeros, oligómeros de baixo peso molecular, produtos naturais e tensioactivos. Estabilizadores de superfície exemplificativos incluem tensioactivos não iónicos, aniónicos, catiónicos, iónicos e zwitteriónicos. Na invenção podem ser utilizadas combinações de mais do que um estabilizador de superfície.

Exemplos representativos de estabilizadores de superfície incluem hidroxipropilmetylcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, copolímeros aleatórios de vinilpirrolidona e acetato de vinilo, laurilsulfato de sódio, sulfossuccinato de dioctilo, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidos), dextrano, goma acácia, colesterol, tragacanta, ácido esteárico, cloreto de benzalcónio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetoestearílico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres polioxietileno alquílicos (e. g., éteres de

macrogol, tais como cetomacrogol 1000), derivados do óleo de rícino polioxietilenado, éteres de polioxietileno sorbitano de ácidos gordos (e.g., os Tweens® disponíveis comercialmente tais como e.g. Tween 20® e Tween 80® (ICI Speciality Chemicals)); polietilenoglicóis (e.g., Carbowaxs 3550® e 934® (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetylcelulose, celulose não cristalina, silicato de alumínio e magnésio, trietanolamina, álcool polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tyloxapol, superione e triton), poloxâmeros (e. g., Pluronics F68® and F108®, que são copolímeros de blocos de óxido de etileno e óxido de propileno); poloxaminas (e. g., Tetronic 908®, também conhecido como Poloxamine 908®, que é um copolímero de blocos tetrafuncional derivado da adição sequencial de óxido de propileno e óxido de etileno a etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200®, que é um sulfonato de alquilaryl poliéster (Rohm and Haas); Crodestas F-100®, que é uma mistura de estearato de sacarose e diestearato de sacarose (Croda Inc.); p-isonorilfenoxipoli-(glicidol), também conhecido como Olin-10G® ou Tensoactivo 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas Sol-40® (Croda, Inc.); e SA9OHCO, que é  $C_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$  (Eastman Kodak Co.); decanoíl-N-metilglucamida; n-decil  $\beta$ -D-glucopiranosido; n-decil  $\beta$ -D-maltopiranosido; n-dodecil  $\beta$ -D-glucopiranosido; n-dodecil  $\beta$ -D-maltosido; heptanoíl-N-metilglucamida; n-heptil- $\beta$ -D-glucopiranosido; n-heptil  $\beta$ -D-tioglucosido; n-hexil

$\beta$ -D-glucopiranosido; nonanoíl-N-metilglucamida; n-nonil  $\beta$ -D-glucopiranosido; octanoíl-N-metilglucamida; n-octil- $\beta$ -D-glucopiranosido; octil 3-D-tioglucopiranosido; PEG-fosfolípido, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lisozima, copolímeros estatísticos de vinil pirrolidona e acetato de vinilo e semelhantes.

Exemplos de estabilizadores de superfície catiónicos úteis incluem, mas não estão limitados a polímeros, biopolímeros, polissacáridos, celulósicos, alginatos, fosfolípidos, e compostos não poliméricos, tais como estabilizadores zwitteriónicos, poli-n-metil-piridínio, cloreto de antril piridínio, fosfolípidos catiónicos, quitosana, polilisina, polivinilimidazole, polibrene, poli(metacrilato de metilo) brometo de trimetilamónio (PMMTMABr), brometo de hexildesiltrimetilamónio (HDMAB) e polivinilpirrolidona-metacrilato de 2-sulfato de dimetilaminoetilo-sulfato de dimetilo.

Outros estabilizadores catiónicos úteis incluem, mas não estão limitados a lípidos catiónicos, compostos de sulfónio, fosfónio e amónio quaternário, tais como cloreto de esteariltrimetil amónio, brometo de benzil-di(2-cloroetyl)etyl amónio, cloreto ou brometo de coco trimetil amónio, cloreto ou brometo de coco metil di-hidroxietil amónio, cloreto de deciltrietyl amónio, cloreto ou brometo de decil dimetil hidroxietil amónio, cloreto ou brometo de C<sub>12-15</sub>dimetil hidroxietil amónio, cloreto ou brometo de coco dimetil hidroxietil amónio, metil sulfato de miristil trimetil amónio, cloreto ou brometo de lauril dimetil benzil amónio, cloreto ou brometo de lauril dimetil (etenoxi)<sub>4</sub> amónio, cloreto de N-alquil

(C<sub>12</sub>-18)dimetil-benzil amónio, mono-hidrato de cloreto de N-tetradecildimetilbenzil amónio, cloreto de dimetil didecil amónio, cloreto de N-alquil e (C<sub>12</sub>-14) dimetil 1-naftilmetyl amónio, halogeneto de trimetilamónio, sais de alquil-trimetilamónio e sais de dialquil-dimetilamónio, cloreto de lauril trimetil amónio, sal de alquilamidoalquildialquilamónio etoxilado e/ou um sal de trialquilamónio etoxilado, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamónio, cloreto de N-didecidimethyl amónio, mono-hidrato de cloreto de N-tetradecildimetilbenzil amónio, cloreto de N-alquil(C<sub>12</sub>-14) dimetil 1-naftilmetyl amónio e cloreto de dodecildimetilbenzil amónio, cloreto de dialquil benzenoalquil amónio, cloreto de lauril trimetil amónio, cloreto de alquilbenzil metil amónio, brometo de alquil benzil dimetil amónio, brometos de C<sub>12</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub> trimetil amónio, cloreto de dodecilbenzil trietil amónio, cloreto de polidialildimetilamónio (DADMAC), cloretos de dimetil amónio, halogenetos de alquildimetilamónio, cloreto de tricetil metil amónio, brometo de deciltrimetilamónio, brometo de dodeciltrietilamónio, brometo de tetradeciltrimetilamónio, cloreto de metil trioctilamónio (ALIQUAT 336™), brometo de tetrabutilamónio, brometo de benzil trimetilamónio, ésteres de colina (tais como ésteres de colina de ácidos gordos), cloreto de benzalcónio, compostos de cloreto de estearalcónio (tais como cloreto de esteariltrimónio e cloreto de di-estearildimónio), brometo ou cloreto de cetil piridínio, sais halogeneto de polioxietilalquilaminas quaternizadas, sais de alquil piridínio; aminas, tais como alquilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietilenopoloaminas, acrilatos de N,N-dialquilaminoalquilo e vinil piridina, sais de aminas, tais como acetato de laurilamina, acetato de estearilamina, sal de alquilpiridínio e

sal de alquilimidazólio e óxidos de aminas; sais de imidazolínio; acrilamidas quaternárias protonadas; polímeros quaternários metilados, tais como cloreto de poli[dialil dimetilamónio] e cloreto de poli-[N-metil vinil piridínio]; e guar catiónico.

Esses estabilizadores de superfície catiónicos exemplificativos e outros estabilizadores de superfície catiónicos úteis estão descritos em J. Cross e E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. e D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); e J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990).

Os estabilizadores primários não poliméricos particularmente preferidos são qualquer composto não polimérico, tal como cloreto de benzalcónio, um composto de carbónio, um composto de fosfónio, um composto de oxónio, um composto de halónio, um composto organometálico catiónico, um composto de fósforo quaternário, um composto de piridínio, um composto de anilínio, um composto de amónio, um composto de hidroxilamónio, um composto de amónio primário, um composto de amónio secundário, um composto de amónio terciário e compostos de amónio quaternário de fórmula  $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ . Para compostos de fórmula  $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ :

- (i) nenhum de  $\text{R}_1-\text{R}_4$  é  $\text{CH}_3$ ;
- (ii) um de  $\text{R}_1-\text{R}_4$  é  $\text{CH}_3$ ;
- (iii) três de  $\text{R}_1-\text{R}_4$  são  $\text{CH}_3$ ;

- (iv) todos de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são CH<sub>3</sub>;
- (v) dois de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são CH<sub>3</sub> um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> é C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> e um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> é uma cadeia alquilo de sete átomos de carbono ou menos;
- (vi) dois de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são CH<sub>3</sub>, um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> é C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> e um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> é uma cadeia alquilo de dezanove átomos de carbono ou mais;
- (vii) dois de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são CH<sub>3</sub> e um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> é o grupo C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, em que n>1;
- (viii) dois de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são CH<sub>3</sub>, um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> é C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> e um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> compreende, pelo menos, um heteroátomo;
- (ix) dois de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são CH<sub>3</sub>, um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> é C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> e um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> compreende, pelo menos, um halogéneo;
- (x) dois de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são CH<sub>3</sub>, um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> é C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> e um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> compreende, pelo menos, um fragmento cílico;
- (xi) dois de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são H<sub>3</sub> e um de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> é um anel fenilo; ou
- (xii) dois de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são CH<sub>3</sub> e dois de R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> são fragmentos puramente alifáticos.

Esses compostos incluem, mas não estão limitados a cloreto de beenalcónio, cloreto de benzetónio, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de beentrimónio, cloreto de lauralcónio, cloreto de cetalcónio, brometo de cetrimónio, cloreto de cetrimónio, Fluoridrato de cetilamina, cloreto de cloralilmetanamina (Quaternium-15), cloreto de diestearildimónio (Quaternium-5), cloreto de dodecil dimetil etilbenzil amónio

(Quaternium-14), Quaternium-22, Quaternium-26, hectorite de Quaternium-18, cloridrato de cloreto de dimetilaminoetilo, cloridrato de cisteína, fosfato do éter POE(10) oletílico de dietilamónio, fosfato do éter POE(3) oleílico de dietilamónio, cloreto de sebo alcónio, bentonite de dimetyl dioctadecilamónio, cloreto de estearalcónio, brometo de domifeno, benzoato de denatónio, cloreto de miristalcónio, cloreto de laurotrimónio, dicloridrato de etilenodiamina, cloridrato de guanidina, piridoxina HCl, cloridrato de iofetamina, cloridrato de meglumina, cloreto de metilbenzentónio, brometo de mirtrimónio, cloreto de oleiltrimónio, Polyquaternium-1, cloridrato de procaina, cocobetaína, bentonite de estearalcónio, hectorite de estearalcónio, difluoridrato de estearil tri-hidroxietil propilenodiamina, cloreto de sebo trimónio e brometo de hexadeciltrimetil amónio.

A maior parte destes estabilizadores de superfície são excipientes farmacêuticos conhecidos e estão descritos em pormenor no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado conjuntamente pela American Pharmaceutical Association e The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000). Os estabilizadores de superfície estão disponíveis comercialmente e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na matéria.

### **C. Tamanho de partícula**

Como aqui utilizado, o tamanho de partícula é determinado com base no tamanho médio de partícula em peso medido por técnicas convencionais de medição do tamanho de partícula bem conhecidas pelos especialistas na matéria. Essas técnicas

incluem, por exemplo, fraccionamento por campo e fluxo com sedimentação, espectroscopia de correlação fotónica, dispersão de luz e centrifugação com discos.

Por "um tamanho médio efectivo de partícula inferior a cerca de 2000 nm" significa-se que, pelo menos, cerca de 50% das partículas de agente activo têm um tamanho de partícula inferior a cerca de 2000 nm quando medido pelas técnicas acima referidas. Noutras formas de realização da invenção, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95% ou, pelo menos, cerca de 99% das partículas do agente activo têm um tamanho de partícula inferior à média efectiva, *i. e.,* inferior a cerca de 2000 nm.

Noutras formas de realização da invenção, o tamanho médio efectivo de partícula das partículas de agente activo é inferior a cerca de 1900 nm, inferior a cerca de 1800 nm, inferior a cerca de 1700 nm, inferior a cerca de 1600 nm, inferior a cerca de 1500 nm, inferior a cerca de 1400 nm, inferior a cerca de 1300 nm, inferior a cerca de 1200 nm, inferior a cerca de 1100 nm, inferior a cerca de 1000 nm, inferior a cerca de 900 nm, inferior a cerca de 800 nm, inferior a cerca de 700 nm, inferior a cerca de 600 nm, inferior a cerca de 500 nm, inferior a cerca de 400 nm, inferior a cerca de 300 nm, inferior a cerca de 250 nm, inferior a cerca de 200 nm, inferior a cerca de 100 nm, inferior a cerca de 75 nm ou inferior a cerca de 50 nm.

Na presente invenção, o valor de D<sub>50</sub> de uma composição de agente activo em nanopartículas é o tamanho de partícula abaixo do qual se encontram 50% das partículas do agente activo em peso. Da mesma forma, D<sub>90</sub> é o tamanho de partícula abaixo do qual se encontram 90% das partículas do agente activo em peso.

Para agentes activos convencionais ou em micropartículas, por "um tamanho médio efectivo de partícula superior a cerca de 2 micrometros" significa-se que, pelo menos, 50% das partículas do agente activo têm um tamanho de partícula superior a cerca de 2 micrometros, quando medido pelas técnicas referidas acima.

#### **D. Outros excipientes Farmacêuticos**

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção também podem incluir um ou mais agentes aglutinantes, agentes de enchimento, agentes lubrificantes, agentes de suspensão, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, tampões, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes e outros excipientes. Esses excipientes são conhecidos na técnica.

Dado que muitos fármacos têm um sabor desagradável, a utilização de excipientes para mascarar o sabor podem ser adicionados à composição de gelatina para se obter uma composição que tem sabor agradável e é de administração fácil. Além de sabores agradáveis, podem ser adicionados à formulação agentes corantes interessantes.

Esse mascarar do sabor pode ser feito, por exemplo, pela adição de um ou mais excipientes com sabor doce, por revestimento do agente activo em nanopartículas e um ou mais estabilizadores de superfície com um excipiente de sabor doce, e/ou por revestimento de uma forma de dosagem do agente activo em nanopartículas, um ou mais estabilizadores de superfície e excipientes com um excipiente de sabor doce.

Exemplos de agentes de enchimento são mono-hidrato de lactose, lactose anidra e vários amidos; exemplos de agentes aglutinantes são várias celuloses e polivinilpirrolidona reticulada, celulose microcristalina, tal como Avicel® PH101 e Avicel® PH102, celulose microcristalina e celulose microcristalina silicificada (SMCC).

Os lubrificantes adequados, incluindo os agentes que actuam sobre a fluidez do pó a ser comprimido, são o dióxido de silício coloidal, tal como Aerosil® 200; talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio e sílica gel.

Exemplos de edulcorantes são qualquer edulcorante natural ou artificial, tal como sacarose, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspártamo e acessulfame. Exemplos de agentes aromatizantes são Magnasweet® (marca comercial de MAFCO), sabor de pastilha elástica e sabores de frutas, e semelhantes.

Exemplos de conservantes são sorbato de potássio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzóico e os seus sais, outros ésteres de ácido para-hidroxibenzóico, tal como butilparabeno, álcoois, tal como álcool etílico ou benzílico, compostos fenólicos, tal como fenol ou compostos quaternários tal como cloreto de benzalcónio.

Os diluentes adequados incluem enchimentos inertes farmaceuticamente aceitáveis, tais como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacáridos e/ou misturas de quaisquer dos anteriores. Exemplos de diluentes incluem celulose microcristalina, tal como Avicel® PH101 e Avicel® PH102; lactose, tal como lactose, lactose anidra e

Pharmatose® DCL21; fosfato de cálcio dibásico, tal como Emcompress®; manitol; amido; sorbitol; sacarose e glucose.

Os desintegrantes adequados incluem polivinil pirrolidona levemente reticulada, amido de milho, fécula de batata, amido de milho e amidos modificados, croscarmelose sódica, crospovidona, amido glicolato de sódio e as suas misturas.

Exemplos de agentes efervescente são pares efervescentes, tais como um ácido orgânico e um carbonato ou bicarbonato. Os ácidos orgânicos adequados incluem, por exemplo, ácido cítrico, tartárico, málico, fumárico, adipíco, succínico e ácidos algínicos e anidridos e sais de ácidos. Os carbonatos e bicarbonatos adequados incluem, por exemplo, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, carbonato de magnésio, carbonato de glicina de sódio, carbonato de L-lisina e carbonato de arginina. Alternativamente, pode estar presente apenas o componente ácido do par efervescente.

#### **E. Quantidades da Composição do Agente Activo em Nanopartículas e da Substância Gelificante**

A quantidade relativa de composição de agente activo em nanopartículas nas formas de dosagem de gelatina da invenção pode variar muito e pode depender, por exemplo, do agente activo e estabilizador(es) de superfície seleccionados para administração, do ponto de fusão do agente activo e estabilizador de superfície, da solubilidade em água do agente activo e estabilizador de superfície, da tensão superficial de soluções aquosas do agente activo e estabilizador de superfície,

etc. O agente activo pode estar presente em qualquer quantidade que é suficiente para eliciar um efeito terapêutico.

A concentração do, pelo menos um, agente activo pode variar desde cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, desde cerca de 95% a cerca de 0,1% ou desde cerca de 90% a cerca de 0,5% em peso, com base no peso combinado total do agente activo e estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes.

A concentração do, pelo menos um, estabilizador de superfície pode variar desde cerca de 0,5% a cerca de 99,999%, desde cerca de 5,0% a cerca de 99,9% e desde cerca de 10,0% a cerca de 99,5% em peso, com base no peso seco combinado total do agente activo e estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes.

A, pelo menos uma, substância gelificante pode estar presente numa quantidade de cerca de 0,5% a cerca de 60%, cerca de 3% a cerca de 40% ou cerca de 5% a cerca de 20%, em peso, com base no peso total do agente activo, estabilizador de superfície e substância gelificante.

### **III. Métodos de Produção de Composições de Gelatina de Agentes Activos em Nanopartículas Sólidas ou Semi-sólidas**

As formas de dosagem de gelatina sólidas ou semi-sólidas de agentes activos em nanopartículas da invenção podem ser preparadas por combinação de: (1) uma composição de agente activo em nanopartículas de, pelo menos, um agente activo e, pelo menos, um estabilizador de superfície, em que o agente activo tem um tamanho médio efectivo de partículas inferior a

cerca de 2000 nm, e (2) pelo menos um substância gelificante, que exibe gelificação suficiente para reter água em excesso numa forma sólida ou semi-sólida, para formar uma matriz de dose sólida que rodeia a composição de agente activo em nanopartículas. O método não comprehende solubilizar o agente activo. Esta composição é utilizada para formar uma formulação farmacêutica sólida, em que a composição da forma de dosagem sólida de gelatina consegue redispersão por administração a um doente.

As composições de agente activo em nanopartículas podem ser preparadas utilizando, por exemplo, técnicas de moagem, precipitação ou homogeneização. Métodos exemplificativos de produção de composições de agentes activos em nanopartículas estão descritos na patente U.S. Nº 5145684. Métodos para a preparação de composições de agente activo em nanopartículas também estão descritos na patente U.S. Nº 5518187 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente U.S. Nº 5718388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente U.S. Nº 5862999 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; patente U.S. Nº 5543133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; patente U.S. Nº 5534270 para "Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles"; patente U.S. Nº 5510118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles"; e patente U.S. Nº 5470583 para "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation".

Num processo de fabrico típico, a composição da matriz de nanopartículas em gelatina sólida ou semi-sólida é preparada misturando gelatina numa concentração apropriada e aquecendo a

mistura num banho de água, tal como a cerca de 50 °C. Uma quantidade aquecida de uma dispersão do agente activo em nanopartículas (compreendendo, pelo menos, um agente activo e, pelo menos, um estabilizador de superfície) é lentamente adicionada à gelatina fundida com um agitador mecânico e misturada, como durante aproximadamente 10 minutos. A dispersão do agente activo em nanopartículas também pode ser aquecida num banho de água a cerca de 50 °C. Depois de terminada a mistura, a mistura fundida é homogeneizada. Quando a homogeneização estiver concluída, a formulação é distribuída por moldes e refrigerada até estar formada.

As formulações de gelatina da invenção podem ser formuladas em formulações de dosagem sólidas ou semi-líquidas, tais como formulações de liberação controlada, formulações de dose sólida de fusão rápida, formulações lyophilizadas, formulações em aerossol, comprimidos, cápsulas, pastilhas, etc.

### **1. Moagem para Obtenção de Dispersões de Agentes Activos em Nanopartículas**

A moagem de um agente activo para obtenção de uma dispersão de nanopartículas para a formulação subsequente numa forma de dosagem em gel sólida ou semi-sólida compreende dispersar partículas de, pelo menos, um agente activo num meio de dispersão líquido em que o agente activo é pouco solúvel, seguida pela aplicação de meios mecânicos na presença de meios de moagem para reduzir o tamanho de partícula do agente activo até ao tamanho médio efectivo de partícula desejado. Os meios de dispersão podem ser, por exemplo, água, óleo de cártamo, etanol, t-butanol, glicerina, polietilenoglicol (PEG), hexano ou glicol.

As partículas do agente activo podem ser reduzidas em tamanho na presença de, pelo menos, um estabilizador de superfície. Alternativamente, as partículas do agente activo podem ser contactadas com um ou mais estabilizadores de superfície após o atrito. Outros compostos, tal como um diluente, podem ser adicionados à composição de agente activo/estabilizador de superfície durante o processo de redução de tamanho. As dispersões podem ser produzidas continuamente ou em modo descontínuo.

## **2. Homogeneização para Obtenção de Composições de Agentes Activos em Nanopartículas**

Os métodos de homogeneização exemplificativos de preparação de composições de nanopartículas de agente activo estão descritos na patente U.S. Nº 5510118, para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles".

Esse método compreende dispersar partículas de agente activo num meio líquido de dispersão, seguido por submeter a dispersão a homogeneização para reduzir o tamanho de partícula do agente activo até ao tamanho médio efectivo de partícula desejado. As partículas do agente activo podem ser reduzidas de tamanho na presença de, pelo menos, um estabilizador de superfície. Alternativamente, as partículas do agente activo podem ser contactadas por um ou mais estabilizadores de superfície antes ou depois da redução do tamanho de partícula. Outros compostos, tal como um diluente, podem ser adicionados à composição de agente activo/estabilizador de superfície antes, durante ou depois do processo de redução de tamanho. As

dispersões podem ser fabricadas continuamente ou em modo descontínuo.

**C. Administração de uma Forma de Dosagem de Gelatina Sólida ou Semi-sólida de um Agente Activo em Nanopartículas**

A composição da presente invenção pode ser útil no tratamento de um indivíduo, incluindo humanos e animais, que requer a rápida disponibilidade e facilidade de administração de um agente activo e, em particular, um agente activo pouco solúvel em água. A forma de dosagem de gelatina funde, e por administração o componente agente activo em nanopartículas redispersa as partículas.

A composição pode ser formulada em qualquer forma de dosagem adequada, tal como uma formulação de libertação imediata, formulação de libertação controlada, formulação de fusão rápida, formulação de libertação retardada, formulação de libertação prolongada, formulação de libertação pulsátil, e formulação mista de libertação imediata e libertação controlada.

Um método de administração alternativo envolve a administração de uma quantidade eficaz de uma forma de dosagem de gelatina sólida ou semi-sólida de um agente activo em nanopartículas que se redispersa após administração a um doente em jejum. Um doente em jejum é definido como um doente que não ingeriu alimentos durante um período de tempo antes da administração da forma de dosagem de gelatina. Como ilustrado nos exemplos adiante, verificou-se surpreendentemente que as formas de dosagem de gelatina da invenção têm uma eficácia

acrescida num doente em jejum em comparação com a administração de uma dispersão do agente activo em nanopartículas.

Em geral, as composições da invenção são administradas através de qualquer método farmaceuticamente aceitável a um doente delas necessitado utilizando um nível de agente activo que é suficiente para proporcionar o efeito fisiológico desejado, tal como administração oral, rectal, vaginal, local, bucal e tópica. O indivíduo pode ser um animal doméstico ou animal de estimação mas, de um modo preferido, é um indivíduo humano. O nível de agente activo necessário para dar o resultado fisiológico desejado é facilmente determinado por um especialista na técnica por referência a textos correntes, tais como *Goodman & Gillman* e *Physician's Desk Reference*.

Os exemplos seguintes são apresentados para ilustrar a presente invenção.

### **Exemplo 1**

O objectivo deste exemplo foi preparar uma formulação de gelatina em nanopartículas do Composto A, que tem propriedades analgésicas.

Foi preparada uma dispersão de Composto A em nanopartículas, compreendendo 20% de Composto A, 4% de Plasdone® S630 (um copolímero de vinil pirrolidona e acetato de vinilo de ISP) e 0,8% de sulfossuccinato de dioctilo (DOSS). A dispersão foi preparada por moagem do Composto A, Plasdone® S630 e DOSS com um moíinho Dyno® (Tipo: KDL; Fabricante: Willy A Bachofen AG, Basileia, Suíça) equipado com uma câmara de recirculação de 300

cc utilizando um meio de moagem de 500 µm do tipo Polymill 500® durante 6 h a 10 °C.

O tamanho inicial das partículas foi medido utilizando um analisador de partículas por dispersão da luz estático Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA). O tamanho médio de partícula da dispersão do Composto A era 138 nm com um D90 de 202 nm.

A matriz de gelatina sólida de Composto A em nanopartículas foi preparada por aquecimento de uma mistura de 20% de gelatina:80% de água (250 Bloom Type B NF Bone Gelatin fabricada por Kind & Knox, Sioux City, IA) a 50 °C num banho de água.

Em seguida, a dispersão em nanopartículas de 20% de Composto A, 4% de Plasdone® S630 e 0,8% de sulfossuccinato de dioctilo (DOSS) foi aquecida num banho de água a 50 °C até a dispersão atingir 50 °C. A dispersão foi lentamente adicionada à gelatina fundida numa proporção de 1:1 (dispersão do Composto A em nanopartículas:solução de gelatina) com um agitador mecânico e misturada durante 10 minutos. A dispersão de gelatina/Composto A em nanopartículas resultante tinha a seguinte composição: 10% de Composto A, 2% de Plasdone® S630, 0,4% de sulfossuccinato de dioctilo (DOSS), e 10% de gelatina sendo os restantes 77,6% da composição constituídos por água.

Depois de completada a mistura, foi ligada uma bomba e a mistura fundida foi homogeneizada a 12000 rpm durante aproximadamente 3 minutos. Quando a homogeneização estava completada, a formulação foi distribuída por moldes e refrigerada até estar formada.

## **Exemplo 2**

O objectivo deste exemplo foi preparar uma formulação de cetoprofeno em nanopartículas em gelatina. O cetoprofeno é um agente anti-inflamatório não esteroidal (NSAID) muito conhecido.

Foi preparada uma dispersão de cetoprofeno em nanopartículas, compreendendo 30% de cetoprofeno e 3% de polivinilpirrolidona (PVP k90). A dispersão foi preparada por moagem do cetoprofeno e PVP com um moíño Dyno® (Tipo: KDL; Fabricante: Willy A Bachofen AG, Basileia, Suiça) equipado com uma câmara descontínua de 150 cc utilizando um meio de moagem de 500 µm do tipo Polymill 500® durante 2 h a 10 °C.

O tamanho inicial de partícula foi medido utilizando um analisador de partículas por dispersão da luz estático Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA). O tamanho médio de partícula da dispersão de cetoprofeno era 183 nm, com um D50 e um D90 de 178 nm e 249 nm, respectivamente.

A matriz de gelatina sólida de cetoprofeno em nanopartículas foi preparada por aquecimento de uma mistura de 20% de gelatina:80% de água (250 Bloom Type B NF Bone Gelatin fabricada por Kind & Knox, Sioux City, IA) a 50 °C num banho de água.

A dispersão em nanopartículas de 30% de cetoprofeno e 3% de PVP foi aquecida num banho de água a 50 °C até a dispersão atingir 50 °C. A dispersão foi lentamente adicionada à gelatina fundida numa proporção de 1:1 (dispersão de cetoprofeno em nanopartículas:solução de gelatina) com um agitador mecânico e misturada durante 10 minutos. A dispersão de

gelatina/cetoprofeno em nanopartículas resultante tinha a seguinte composição: 15% de cetoprofeno, 1,5% de PVP e 10% de gelatina sendo os restantes 73,5% da composição constituídos por água.

Depois de completada a mistura, foi ligada uma bomba e a mistura fundida foi homogeneizada a 12000 rpm durante aproximadamente 3 minutos. Quando a homogeneização estava completada, a formulação foi distribuída por moldes e refrigerada até estar formada.

### **Exemplo 3**

O objectivo deste exemplo foi comparar as propriedades de redispersão de várias formulações farmacêuticas de gelatina sólidas ou semi-sólidas de naproxeno em partículas. O naproxeno é um agente anti-inflamatório, analgésico e antipirético muito conhecido.

Foi preparada uma primeira dispersão de naproxeno em nanopartículas, compreendendo 20% de naproxeno e 3% de PVP k90. A dispersão foi preparada por moagem do naproxeno e PVP com um moíinho Dyno® (Tipo: KDL; Fabricante: Willy A Bachofen AG, Basileia, Suiça) equipado com uma câmara descontínua de 300 cc utilizando um meio de moagem de 500 µm do tipo Polymill 500® durante 5 h a 10 °C.

O tamanho inicial de partícula foi medido utilizando um analisador de partículas por dispersão da luz estático Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA). O tamanho médio de

partícula da primeira dispersão de naproxeno era 154 nm, com um D50% e um D90% de 145 nm e 222 nm, respectivamente.

Foi preparada uma segunda dispersão de naproxeno em nanopartículas, compreendendo 40% de naproxeno e 4% de PVP k90. A dispersão foi preparada por moagem do naproxeno e PVP de modo semelhante à primeira dispersão.

O tamanho inicial de partícula foi medido utilizando um analisador de partículas por dispersão da luz estático Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA). O tamanho médio de partícula da segunda dispersão de naproxeno era 158 nm, com um D50% e um D90% de 152 nm e 216 nm, respectivamente.

Foram preparadas duas formulações de gelatina de naproxeno em nanopartículas utilizando as duas composições de naproxeno em nanopartículas.

A primeira matriz de gelatina sólida de naproxeno em nanopartículas foi preparada por aquecimento de uma mistura de 10% de gelatina:90% de água (250 Bloom Type B NF Bone Gelatin fabricada por Kind & Knox, Sioux City, IA) a 50 °C num banho de água. Em seguida, a dispersão de nanopartículas de 20% de naproxeno e 2% de PVP foi aquecida num banho de água a 50 °C até a dispersão atingir 50 °C. A dispersão foi lentamente adicionada à gelatina fundida numa proporção de 0,25:1 (dispersão de naproxeno em nanopartículas:solução de gelatina) com um agitador mecânico e misturada durante 10 minutos. A dispersão de gelatina/naproxeno em nanopartículas resultante tinha a seguinte composição: 4% de naproxeno, 0,4% de PVP e 8% de gelatina sendo os restantes 87,6% da composição constituídos por água.

A segunda matriz de gelatina sólida de naproxeno em nanopartículas foi preparada por aquecimento de uma mistura de 30% de gelatina:70% de água (250 Bloom Type B NF Bone Gelatin fabricada por Kind & Knox, Sioux City, IA) a 50 °C num banho de água. Em seguida, a dispersão de nanopartículas de 40% de naproxeno e 4% de PVP foi aquecida num banho de água a 50 °C até a dispersão atingir 50 °C. A dispersão foi lentamente adicionada à gelatina fundida numa proporção de 1:0,5 (dispersão de naproxeno em nanopartículas:solução de gelatina) com um agitador mecânico e misturada durante 10 minutos. A dispersão de gelatina/naproxeno em nanopartículas resultante tinha a seguinte composição: 26,7% de naproxeno, 2,7% de PVP e 10% de gelatina sendo os restantes 60,6% da composição constituídos por água.

Depois de completada a mistura, foi ligada uma bomba e a mistura fundida foi homogeneizada a 12000 rpm durante aproximadamente 3 minutos. Quando a homogeneização estava completada, cada formulação foi distribuída por moldes e refrigerada até estar formada.

As duas formulações de gelatina foram redispersadas em água a 35-40 °C. O tamanho de partícula de naproxeno após a redispersão foi medido utilizando um analisador do tamanho de partícula Horiba LA910. Os resultados do ensaio de redispersão estão apresentados na Tabela 1, a seguir.

<b>TABELA 1</b>				
<b>Redispersão de Formulações de Gelatina de Naproxeno em Nanopartículas</b>		<b>Tamanho de partícula redispersadas (nm)</b>		
<b>Meio de redispersão</b>	<b>Formulação</b>	<b>Média</b>	<b>D90</b>	<b>% inferior a 1000 nm</b>
Água	4% de naproxeno:8% de gelatina (tamanho médio original das partículas de 154 nm)	257	383	100%
Água	26,7% de naproxeno:10% de gelatina (tamanho médio original das partículas de 158 nm)	202	276	100%

Os resultados mostram de forma dramática a redispersão com êxito das formulações de gelatina de naproxeno em nanopartículas.

#### **Exemplo 4**

O objectivo deste exemplo foi investigar as propriedades de redispersibilidade de uma formulação de dosagem em gelatina semi-sólida de Composto A em nanopartículas produzida de acordo com o Exemplo 1.

A composição da forma de dosagem era 10% de Composto A, 2% de Plasdone® S630, 0,4% de sulfossuccinato de dioctilo (DOSS) e 10% de gelatina sendo os restantes 77,6% da composição constituídos por água.

A formulação de gelatina foi redispersada em Fluido Gástrico Simulado (SGF) a 35-40 °C. O tamanho de partícula do Composto A foi medido utilizando um analisador do tamanho de partícula Horiba LA910. Os resultados dos ensaios de redispersão estão apresentados na Tabela 2, adiante.

<b><u>TABELA 2</u></b>				
<b>Redispersão de Formulações de Gelatina de Composto A em Nanopartículas</b>				
<b>Composição</b>		<b>Tamanho de partícula redispersadas (nm)</b>		
Meio	Formulação final	Média	D90	% inferior a 1000 nm
SGF	10% de Composto A:10% de gelatina (tamanho original das partículas de 138 nm)	312	187	98,6%

Os resultados mostram de forma dramática a redispersão com êxito das formulações de gelatina de Composto A em nanopartículas.

### **Exemplo 5**

O objectivo deste exemplo foi investigar as propriedades de redispersibilidade de uma formulação farmacêutica em gelatina semi-sólida de cetoprofeno em nanopartículas produzida de acordo com o Exemplo 2.

A composição da forma de dosagem era 15% de cetoprofeno, 1,5% de PVP e 10% de gelatina sendo os restantes 73,5% da composição constituídos por água.

A formulação de gelatina foi redispersada em água a 35–40 °C. O tamanho de partícula de cetoprofeno foi medido utilizando um analisador do tamanho de partícula Horiba LA910. Os resultados dos ensaios de redispersão em água e fluido gástrico simulado (SGF) estão apresentados na Tabela 3, adiante.

<b><u>TABELA 3</u></b>				
<b>Redispersão de Formulações de Gelatina de Cetoprofeno em Nanopartículas</b>				
<b>Composição</b>		<b>Tamanho de partícula redispersadas (nm)</b>		
Meio	Formulação final	Média	D90*	% inferior a 1000 nm
Água	15% de cetoprofeno:10% de gelatina (tamanho médio original das partículas de 183 nm)	1058	390	92,3%
Água	15% de cetoprofeno:10% de gelatina (tamanho médio original das partículas de 183 nm)	245	333	100,0%

Os resultados mostram de forma dramática a redispersão com êxito das formulações de gelatina de cetoprofeno em nanopartículas.

### **Exemplo 6**

O objectivo deste exemplo era avaliar o desempenho *in vivo* de formulações de gelatina de cetoprofeno em nanopartículas administradas oralmente a cães beagle em jejum.

Foram utilizadas no estudo quatro formulações de cetoprofeno: (1) cetoprofeno comercial (cetoprofeno genérico em cápsulas de 50 mg produzidas por Lederle), com um tamanho aproximado de partícula de 500 micrometros; (2) uma dispersão de cetoprofeno em nanopartículas, cuja preparação está descrita adiante; (3) uma formulação oral de gelatina mole a 5%, cuja preparação está descrita adiante; e (4) uma formulação oral de gelatina dura a 20%, cuja preparação está descrita adiante.

Foi preparada uma dispersão em nanopartículas de cetoprofeno, compreendendo 30% de cetoprofeno, 3% de PVP k29/32 e 0,15% de laurilsulfato de sódio (SLS). A dispersão foi preparada por moagem de cetoprofeno, PVP e SLS com um moíño NanoMill®-2 (Fabricante: Netzch, Exton, P.A., EUA) utilizando um meio de moagem de 500 µm do tipo Polymill 500® a 10 °C até ser obtido o tamanho desejado.

O tamanho inicial das partículas foi medido utilizando um analisador de partículas por dispersão de luz estático Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA). O tamanho médio de partícula da dispersão de cetoprofeno era 153 nm, com um D50% e um D90% de 148 nm e 208 nm, respectivamente.

Foram preparadas duas formulações de gelatina de cetoprofeno em nanopartículas utilizando a composição de cetoprofeno em nanopartículas.

A primeira matriz de gelatina sólida de cetoprofeno em nanopartículas, designada "formulação oral de gelatina mole a 5%", foi preparada por aquecimento de uma mistura de 10% de gelatina:90% de água (250 Bloom Type B NF Bone Gelatin fabricada

por Kind & Knox, Sioux City, IA) a 50 °C num banho de água. Em seguida, a dispersão de cetoprofeno em nanopartículas de 30% de cetoprofeno, 3% de PVP k29/32, e 0,15% de SLS foi aquecida num banho de água a 50 °C até a dispersão atingir 50 °C. A dispersão de cetoprofeno aquecida foi lentamente adicionada à gelatina fundida numa proporção de 1:1 (dispersão de cetoprofeno em nanopartículas:solução de gelatina) com um agitador mecânico e misturada durante 10 minutos. A dispersão de gelatina/cetoprofeno em nanopartículas resultante tinha a seguinte composição: 10% de cetoprofeno, 1% de PVP, 0,5% de SLS e 5% de gelatina sendo os restantes 83,5% da composição constituídos por água.

A segunda matriz de gelatina sólida de cetoprofeno em nanopartículas, designada "formulação oral de gelatina dura a 20%", foi preparada por aquecimento de uma mistura de 40% de gelatina:60% de água (250 Bloom Type B NF Bone Gelatin fabricada por Kind & Knox, Sioux City, IA) a 50 °C num banho de água. Em seguida, a dispersão de cetoprofeno em nanopartículas de 30% de cetoprofeno, 3% de PVP k29/32, e 0,15% de SLS foi aquecida num banho de água a 50 °C até a dispersão atingir 50 °C. A dispersão de cetoprofeno aquecida foi então lentamente adicionada à gelatina fundida numa proporção de 1:1 (dispersão de cetoprofeno em nanopartículas:solução de gelatina) com um agitador mecânico e misturada durante 10 minutos. A dispersão de gelatina/cetoprofeno em nanopartículas resultante tinha a seguinte composição: 10% de cetoprofeno, 1% de PVP, 0,5% de SLS e 20% de gelatina sendo os restantes 68,5% da composição constituídos por água.

Depois de completada a mistura, foi ligada uma bomba e a mistura fundida foi homogeneizada a 12000 rpm durante

aproximadamente 3 minutos. Quando a homogeneização estava completada, a formulação foi distribuída por moldes e refrigerada até estar formada.

No estudo foram utilizados vinte cães.

- (a) foi administrado a 8 cães cetoprofeno comercial (cetoprofeno genérico em cápsulas de 50 mg produzidas por Lederle), tendo um tamanho aproximado de partícula de 500 micrometros.
- (b) foi administrada a 4 cães uma dose de 50 mg de uma dispersão cristalina em nanopartículas de cetoprofeno (NCD);
- (c) foi administrada a 4 cães uma dose de 50 mg de cetoprofeno numa formulação oral de gelatina mole a 5%; e
- (d) foi administrada a 4 cães uma dose de 50 mg de cetoprofeno numa formulação oral de gelatina dura a 20%.

A administração foi feita por sonda oral na parte de trás da garganta, com o que os cães engoliram as formulações. Como determinado a partir da Figura 1, as formulações de gelatina tinham um início de acção mais rápido, uma vez que o nível da concentração plasmática média máxima ( $C_{max}$ ) da formulação de gelatina a 5% era 17,5  $\mu\text{g/mL}$  aos vinte minutos após a administração, o que corresponde a uma velocidade de início de acção determinada a partir dos níveis no plasma sanguíneo de 0,85  $\mu\text{g/min}$ . A gelatina dura (gelatina a 20%) também proporcionou um início de acção rápido e apresentou uma  $C_{max}$  de 19,9  $\mu\text{g/mL}$ , que corresponde a uma velocidade de início de acção determinada a partir dos níveis no plasma sanguíneo de 1  $\mu\text{g/min}$ .

Em comparação, a formulação farmacêutica comercial apresentou uma  $C_{max}$  de 10,6 µg/mL, correspondente a uma velocidade de início de acção determinada a partir de níveis no plasma sanguíneo de 0,5 µg/min. A NCD teve um desempenho semelhante, apresentando uma  $C_{max}$  de 11,145 µg/mL, correspondente a uma velocidade de início de acção determinada a partir de níveis no plasma sanguíneo de 0,52 µg/min.

A Figura 2 mostra claramente que a forma de dosagem de nanopartículas em gel mole (5% de gelatina) inicialmente apresenta a maior concentração de cetoprofeno no sangue, enquanto que a forma de dosagem de nanopartículas em gel duro (20% de gelatina), embora apresente um início de acção mais lento do que o nanogel mole, em última análise administra mais cetoprofeno a partir da gelatina.

### **Exemplo 7**

O objectivo deste exemplo foi avaliar o desempenho *in vivo* de formulações de gelatina de cetoprofeno em nanopartículas administradas bucalmente a cães beagle em jejum. As formulações de cetoprofeno utilizadas neste estudo foram as mesmas que no exemplo 6.

No estudo foram utilizados vinte cães.

(a) foi administrado a 8 cães cetoprofeno comercial (cetoprofeno genérico em cápsulas de 50 mg produzidas por Lederle);

- (b) foi administrada a 4 cães uma dose de 50 mg de uma dispersão cristalina em nanopartículas de cetoprofeno (NCD);
- (c) foi administrada a 4 cães uma dose de 50 mg de cetoprofeno numa formulação oral de gelatina mole a 5%; e
- (d) foi administrada a 4 cães uma dose de 50 mg de cetoprofeno numa formulação oral de gelatina dura a 20%.

A administração foi realizada por colocação da dosagem debaixo da língua dos cães individuais e amordaçando os cães para permitir a absorção com verificação da dissolução completa da forma de dosagem após 1 minuto.

Como determinado a partir da Figura 3, as formulações de gelatina tinham um início de acção mais rápida, uma vez que a concentração plasmática média máxima ( $C_{max}$ ) da forma de dosagem de gelatina mole (5% de gelatina) era 14,89 µg/mL aos vinte minutos após administração, o que corresponde a uma velocidade de início de acção determinada a partir dos níveis no plasma sanguíneo de 0,75 µg/min. A forma de dosagem de gelatina dura (20% de gelatina) também proporcionou início de acção rápido e apresentou uma  $C_{max}$  de 15,95 µg/mL, que corresponde a uma velocidade de início de acção determinada a partir dos níveis no plasma sanguíneo de 0,67 µg/min.

Em comparação, a forma de dosagem comercial apresentou uma  $C_{max}$  de 10,6 µg/mL, correspondente a uma velocidade de início de acção determinada a partir dos níveis no plasma sanguíneo de 0,5 µg/min. A NCD de cetoprofeno tem um desempenho semelhante,

apresentando uma  $C_{max}$  de 12,37  $\mu\text{g/mL}$ , correspondente a uma velocidade de início de acção determinada a partir dos níveis no plasma sanguíneo de 0,56  $\mu\text{g/min}$ .

A Figura 4 mostra claramente que a forma de dosagem de nanopartículas em gel mole (5% de gelatina) inicialmente apresenta a maior concentração de cetoprofeno no sangue, enquanto que a formulação de dosagem de nanopartículas em gel duro (20% de nanogel), embora apresentando um início de acção mais lento do que o nanogel mole, em última análise administra mais cetoprofeno a partir da gelatina.

Lisboa, 15 de Novembro de 2010

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Composição de gelatina sólida ou semi-sólida compreendendo:

- (a) partículas de pelo menos um agente activo tendo um tamanho médio efectivo de partícula inferior a cerca de 2000 nm antes da inclusão na composição;
- (b) pelo menos um estabilizador de superfície absorvido na superfície do agente activo; e
- (c) pelo menos uma substância gelificante, que apresenta gelificação suficiente para reter água em excesso num estado sólido ou semi-sólido.

em que a composição compreende de 5% a 97% de água, com base no peso total da composição.

2. Composição da reivindicação 1, em que:

- (a) a concentração do, pelo menos, um agente activo é seleccionada do grupo consistindo desde 99,5% a 0,001%; e/ou
- (b) a concentração do, pelo menos, um estabilizador de superfície é seleccionada do grupo consistindo desde 0,5% a 99,999% em peso, com base no peso seco combinado total do, pelo menos um, agente activo e do, pelo menos um, estabilizador de superfície; e/ou

- (c) a concentração da, pelo menos, uma substância gelificante é seleccionada do grupo consistindo desde 0,5% a 60% em peso, com base no peso total do, pelo menos um, agente activo, do pelo menos um estabilizador de superfície e da, pelo menos uma, substância gelificante.
3. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-2, em que a substância gelificante é seleccionada do grupo consistindo numa gelatina natural, gelatina semi-sintética e gelatina sintética.
4. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-3, em que:
- (a) o tamanho médio efectivo de partícula das partículas do agente activo é seleccionado do grupo consistindo em menos de 1900 nm; e/ou
  - (b) pelo menos 70% das partículas do agente activo tem um tamanho de partícula inferior ao tamanho médio efectivo de partículas.
5. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-4, em que a composição de nanopartículas em gelatina foi moldada numa forma seleccionada do grupo consistindo numa forma geométrica, uma forma de animal, uma forma numérica, uma forma de um personagem e uma forma do alfabeto.
6. Composição de qualquer das reivindicações 1-5, em que a composição é formulada:

- (a) para administração seleccionada do grupo consistindo em administração oral, rectal, vaginal, local, bucal e tópica; e/ou
- (b) numa forma de dosagem seleccionada do grupo consistindo em formulação de libertação imediata, formulação de libertação controlada, formulação de fusão rápida, formulação de libertação retardada, formulação de libertação prolongada, formulação de libertação pulsátil e formulação mista de libertação imediata e libertação controlada.

7. Composição de qualquer das reivindicações 1-6, em que o agente activo:

- (a) está na forma seleccionada do grupo consistindo em partículas cristalinas, partículas semi-cristalinhas, partículas semi-amorfas, partículas amorfas e uma sua mistura; e/ou
- (b) é pouco solúvel em, pelo menos, um meio líquido, em que “pouco solúvel” é definido como uma solubilidade no meio líquido seleccionado do grupo consistindo em menos de 30 mg/mL.

8. Composição da reivindicação 7, em que o meio líquido é seleccionado do grupo consistindo em água, óleo de cártamo, etanol, t-butanol, glicerina, polietilenoglicol (PEG), hexano e glicol.

9. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-8, em que o, pelo menos um, agente activo foi tornado pouco solúvel

em, pelo menos, um meio líquido por conjugação com um sal ou outra substância adequada.

10. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-9, em que o, pelo menos um, agente activo é seleccionado do grupo consistindo em inibidores de COX-2, agentes anticancerosos, NSAID, proteínas, péptidos, nutracêuticos, agentes antiobesidade, corticosteróides, inibidores de elastase, analgésicos, antifúngicos, terapias oncológicas, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatórios, anti-helmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos, anticoagulantes, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antiepilepticos, anti-histaminas, agentes anti-hipertensores, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, imunossupressores, agentes antitiroidianos, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos, adstringentes, agentes bloqueadores de beta adrenoceptores, produtos e substitutos do sangue, agentes inotrópicos cardíacos, meios de contraste, supressores da tosse, agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico de imagiologia, diuréticos, dopaminérgicos, hemostáticos, agentes imunológicos, agentes de regulação dos lípidos, relaxantes musculares, parassimpatomiméticos, calcitonina da paratiróide e bisfosfonatos, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas sexuais, agentes antialérgicos, estimulantes e anorécticos, simpatomiméticos, agentes da tiróide, vasodilatadores, xantinas, medicamentos para o acne, formulações alfa-hidroxiladas, terapia para a fibrose quística, terapia para a asma, terapia para enfisema, terapia para síndrome do esforço respiratório, terapia para bronquite crónica, terapia para doença

pulmonar obstrutiva crónica, terapia para rejeição do transplante de órgãos, terapia para tuberculose e outras infecções dos pulmões e terapia para doenças respiratórias associadas à síndrome da imuno deficiência adquirida, aciclovir, alprazolam, altretamina, amiloride, amiodarona, mesilato de benztropina, bupropiona, cabergolina, candesartan, cerivastatina, cloropromazina, ciprofloxacina, cisapride, claritromicina, clonidina, clopidogrel, ciclobenzaprina, cipro-heptadina, delavirdina, desmopressina, diltiazem, dipiridamole, dolasetron, maleato de enalapril, enalaprilat, famotidina, felodipina, furazolidona, glipizide, irbesartan, cetoconazole, lansoprazole, loratadina, loxapina, mebendazole, mercaptopurina, lactato de milrinona, minociclina, mitoxantrona, mesilato de nelfinavir, nimodipina, norfloxacina, olanzapina, omeprazole, penciclovir, pimozide, tacolimus, quazepam, raloxifeno, rifabutina, rifampina, risperidona, rizatriptano, saquinavir, sertralina, sildenafil, acetil-sulfisoxazole, temazepam, tiabendazole, tioguanina, trandolapril, triamtereno, trimetrexato, troglitazona, trovafloxacina, verapamil, sulfato de vinblastina, micofenolato, atovaquona, proguanil, ceftazidima, cefuroxima, etoposido, terbinafina, talidomida, fluconazole, amsacrina, dacarbazina, teniposido e acetilsalicilato.

11. Composição da reivindicação 10, em que o nutracêutico é seleccionado do grupo consistindo em suplementos dietéticos, vitaminas, minerais, plantas, alimentos curativos que têm efeitos médicos ou farmacêuticos sobre o organismo, ácido fólico, ácidos gordos, extractos de frutos e vegetais, suplementos vitamínicos, suplementos

minerais, fosfatidilserina, ácido lipóico, melatonina, glucosamina/condroitina, Aloe vera, Guggul, glutamina, aminoácidos, chá verde, licopeno, alimentos integrais, aditivos alimentares, plantas, fitonutrientes, antioxidantes, flavonóides constituintes de frutos, óleo de onagra, sementes de linhaça, óleos de peixes e animais marinhos e probióticos.

12. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-11, em que o estabilizador de superfície é seleccionado do grupo consistindo num estabilizador de superfície iónico, estabilizador de superfície aniónico, um estabilizador de superfície catiónico, um estabilizador de superfície não iónico e um estabilizador de superfície zwitteriónico.
13. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-12, em que o, pelo menos um, estabilizador de superfície é seleccionado do grupo consistindo em cloreto de cetil piridínio, gelatina, caseína, fosfatidos, dextrano, glicerol, goma acácia, colesterol, tragacanta, ácido esteárico, cloreto de benzalcónio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetoestearílico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres polioxietileno alquílicos, derivados do óleo de rícino polioxietilenado, éteres de polioxietileno sorbitano de ácidos gordos, polietilenoglicóis, brometo de dodecil trimetilamónio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, hidroxipropilceluloses, hipromelose, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hipromelose, celulose não cristalina, silicato de alumínio e magnésio,

trietanolamina, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído, poloxâmeros; poloxaminas, um fosfolípido carregado, sulfossuccinato de dioctilo, ésteres dialquílicos do ácido sulfossuccínico de sódio, laurilsulfato de sódio, sulfonatos de alquilaril poliéteres, misturas de estearato de sacarose e diestearato de sacarose, p-isonorônifenoxyipoli-(glicidol), decanoíl-N-metilglucamida; n-decil  $\beta$ -D-glucopiranosido; n-decil  $\beta$ -D-maltopiranosido; n-dodecil  $\beta$ -D-glucopiranosido; n-dodecil  $\beta$ -D-maltosido; heptanoíl-N-metilglucamida; n-heptil- $\beta$ -D-glucopiranosido; n-heptil  $\beta$ -D-tioglucosido; n-hexil  $\beta$ -D-glucopiranosido; nonanoíl-N-metilglucamida; n-nonil  $\beta$ -D-glucopiranosido; octanoíl-N-metilglucamida; n-octil- $\beta$ -D-glucopiranosido; octil  $\beta$ -D-tioglucopiranosido; lisozima, PEG-fosfolípido, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, copolímeros aleatórios de acetato de vinilo e vinil pirrolidona, polímeros catiónicos, biopolímeros catiónicos, polissacáridos catiónicos, celulósicos catiónicos, alginatos catiónicos, compostos não poliméricos catiónicos, fosfolípidos catiónicos, lípidos catiónicos, brometo de polimetilmetacrilato de trimetilamónio, compostos de sulfónio, polivinilpirrolidona-metacrilato de 2-sulfato de dimetilaminoetilo-sulfato de dimetilo, brometo de hexadeciltrimetil amónio, compostos de fosfónio, compostos de amónio quaternário, brometo de benzil-di(2-cloroetil)etil amónio, cloreto de coco trimetil amónio, brometo de coco trimetil amónio, cloreto de coco metil di-hidroxietil amónio, brometo de coco metil

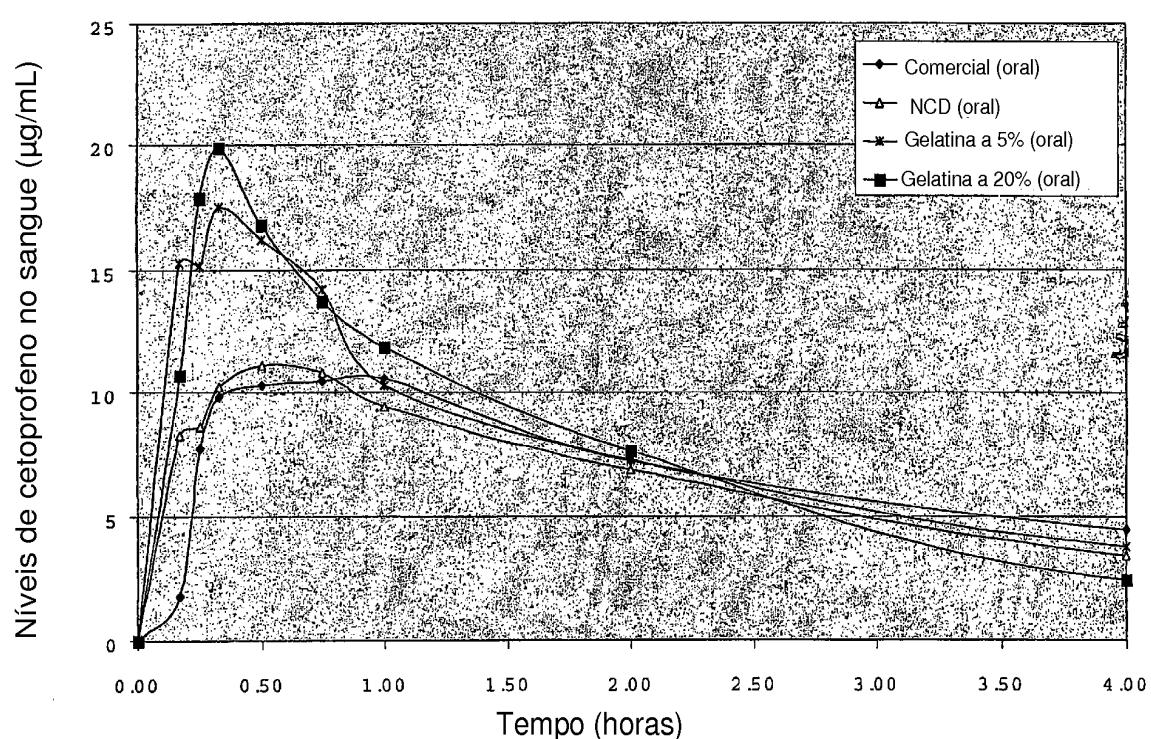
di-hidroxietil amónio, cloreto de decil trietil amónio, cloreto de decil dimetil hidroxietil amónio, cloreto brometo de decil dimetil hidroxietil amónio, cloreto de C12-15dimetil hidroxietil amónio, cloreto brometo de C12-15dimetil hidroxietil amónio, cloreto de coco dimetil hidroxietil amónio, brometo de coco dimetil hidroxietil amónio, metil sulfato de miristil trimetil amónio, cloreto de lauril dimetil benzil amónio, brometo de lauril dimetil benzil amónio, cloreto de lauril dimetil (etenoxi)<sub>4</sub> amónio, brometo de lauril dimetil (etenoxi)<sub>4</sub> amónio, cloreto de N-alquil(C<sub>12-18</sub>)dimetil-benzil amónio, cloreto de N-alquil(C<sub>14-18</sub>)dimetil-benzil amónio, mono-hidrato de cloreto de N-tetradecildimetilbenzil amónio, cloreto de dimetil didecil amónio, cloreto de N-alquil e (C<sub>12-14</sub>) dimetil 1-naftilmetil amónio, halogeneto de trimetilamónio, sais de alquil-trimetilamónio, sais de dialquil-dimetilamónio, cloreto de lauril trimetil amónio, sal de alquilamidoalquildialquilamónio etoxilado, um sal de trialquilamónio etoxilado, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamónio, cloreto de N-didecildimetil amónio, cloreto de N-didecildimetil amónio, mono-hidrato de cloreto de N-tetradecildimetilbenzil amónio, cloreto de N-alquil(C<sub>12-14</sub>) dimetil 1-naftilmetil amónio, cloreto de dodecildimetilbenzil amónio, cloreto de dialquil benzenoalquil amónio, cloreto de lauril trimetil amónio, cloreto de alquilbenzil metil amónio, brometo de alquil benzil dimetil amónio, brometos de C<sub>12</sub> trimetil amónio, C<sub>15</sub> trimetil amónio, C<sub>17</sub> trimetil amónio, cloreto de dodecilbenzil trietil amónio, cloreto de

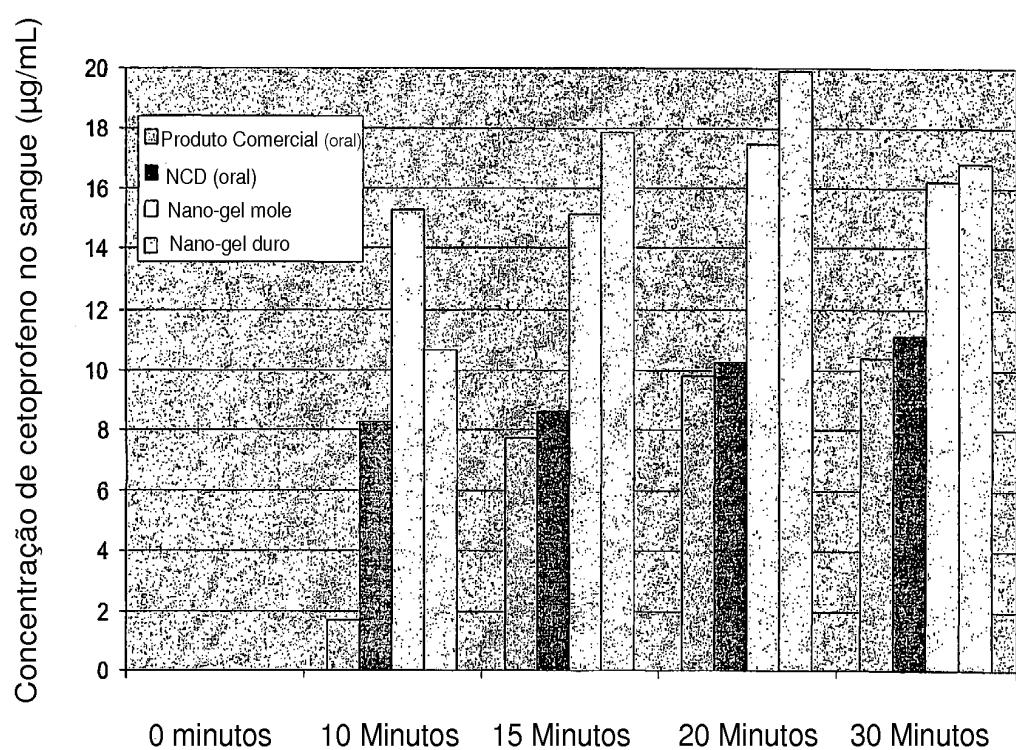
poli-dialildimetilamónio (DADMAC), cloretos de dimetil amónio, halogenetos de alquildimetilamónio, cloreto de tricetil metil amónio, brometo de deciltrimetilamónio, brometo de dodeciltrietilamónio, brometo de tetradeciltrimetilamónio, cloreto de metil trioctilamónio, brometo de tetrabutilamónio, brometo de benzil trimetilamónio, ésteres de colina, cloreto de benzalcónio, compostos de cloreto de estearalcónio, brometo de cetil piridínio, cloreto de cetil piridínio, sais halogeneto de polioxetilalquilaminas quaternizadas, sais de alquil piridínio; aminas, sais de aminas, óxidos de aminas, sais de imidazolínio, acrilamidas quaternárias protonadas, polímeros quaternários metilados e guar catiónico.

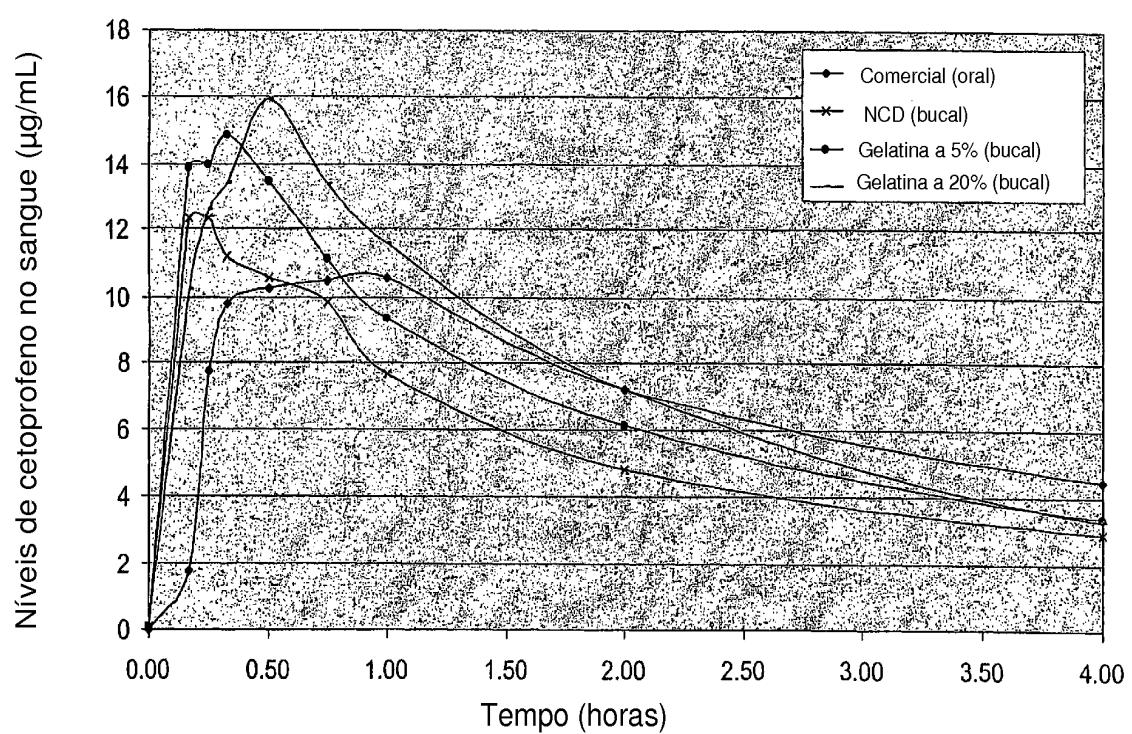
14. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-13, em que a composição é bioadesiva.
15. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-14, em que a composição se redispersa num meio biorrelevante de tal modo que as partículas do agente activo têm um tamanho médio efectivo de partícula seleccionado do grupo consistindo em menos de 2 µm (micrometros).
16. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-15, em que a composição comprehende ainda um ou mais excipientes e veículos farmaceuticamente aceitáveis ou uma sua combinação.

17. Utilização de uma composição de acordo com qualquer uma das composições 1 a 16 para o fabrico de um medicamento.

Lisboa, 15 de Novembro de 2010

**FIGURA 1**

**FIGURA 2**

**FIGURA 3**

**FIGURA 4**