

(11) Número de Publicação: **PT 2114383 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/70 (2007.10) **C07D 211/58** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.12.28	(73) Titular(es): ACELRX PHARMACEUTICALS, INC. 575 CHESAPEAKE DRIVE REDWOOD CITY, CA 94063 US
(30) Prioridade(s): 2007.01.05 US 650174 2007.11.14 US 985162	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.11.11	(72) Inventor(es): PAMELA PALMER US THOMAS SCHRECK US STELIOS TZANNIS US LARRY HAMEL US ANDREW I. POUTIATINE US
(45) Data e BPI da concessão: 2010.07.21 157/2010	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMAS DE DOSAGEM DE PEQUENO VOLUME POR VIA TRANSMUCOSA ORAL
CONTENDO SUFENTANILO PARA O TRATAMENTO DA DOR**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"FORMAS DE DOSAGEM DE PEQUENO VOLUME POR VIA TRANSMUCOSA ORAL CONTENDO SUFENTANILO PARA O TRATAMENTO DA DOR"

Campo da Invenção

As formas de dosagem oral constituem, aproximadamente, oitenta por cento de todas as formas de dosagem de fármacos no mercado. São não invasivas, facilmente administradas e têm uma percentagem elevada de aceitação por parte dos doentes. Os agentes terapêuticos administrados oralmente, no entanto, deverão ser transportados para o estômago e intestino delgado para absorção através das membranas mucosas gastrointestinais (GI) para o sangue. A eficácia da absorção de um fármaco após administração oral pode ser inferior devido ao metabolismo no interior do tracto GI e o metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em tempos de início relativamente prolongados ou características de absorção irregulares que não são bem adequadas para controlar distúrbios agudos. A maioria das formas de dosagem orais no mercado é concebida para a distribuição GI. Relativamente poucas formas de dosagem oral são concebidas para a distribuição através da mucosa oral.

A distribuição por via transmucosa oral oferece várias vantagens pelo facto de poder proporcionar um tempo de início mais curto até à concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) relativamente à distribuição oral, em particular para fármacos lipofílicos. Isto acontece porque o fármaco passa rapidamente,

de um modo directo e eficiente, através do epitélio do tecido da mucosa altamente vascularizado para o plasma, atingindo assim, rapidamente, a circulação enquanto evitando a absorção no GI mais lenta, muitas vezes não eficiente e variável. É, assim, vantajoso, que um fármaco, seja distribuído através das membranas das mucosas para a cavidade oral, (e. g., através da via sublingual), quando o início rápido, $T_{\text{máx}}$ e $C_{\text{máx}}$ consistentes são vantajosos.

No processo da distribuição por via transmucosa oral de fármaco, o fármaco é absorvido através das membranas epiteliais da cavidade oral. No entanto, frequentemente, o factor de risco associado à distribuição por via transmucosa oral é o potencial aumentado para engolir a medicação, devido à produção contínua, fluxo inverso e engolir da saliva. Isto torna-se um risco particular quando as formas de dosagem empregues são grandes o suficiente para produzir uma resposta de saliva significativa que, por sua vez, conduz ao engolir do fármaco e/ou perda de aderência da forma de dosagem à mucosa oral.

Têm sido utilizadas várias formas de dosagem sólidas, tais como comprimidos sublinguais, trociscos, pastilhas, pastilhas em *stick*, pastilhas elásticas e adesivos bocais para distribuir fármacos através do tecido da mucosa oral. As formas de dosagem sólidas, tais como pastilhas e comprimidos, têm sido utilizados para distribuição por via transmucosa oral de fármacos, tal como comprimidos sublinguais de nitroglicerina.

A tecnologia de distribuição de fármacos reprodutível e eficaz representa um campo de investigação activa, em particular, quando aplicada para controlar substâncias, tal como opióides, como o sufentanilo.

A técnica relevante não descreve uma forma de dosagem sólida de fármaco para distribuição do sufentanilo na mucosa oral, e. g., o espaço sublingual.

Os sistemas de distribuição por via transmucosa oral de fármaco de acesso controlado oferecem várias vantagens relativamente aos meios convencionais de administração de fármaco, tais como vias orais e intravenosas, sendo a mais importante a segurança aumentada, sendo as vantagens adicionais o início de acção rápido e consistente, concentrações plasmáticas mais consistentes e previsíveis e uma biodisponibilidade superior e mais consistente do que as formas de dosagem disponíveis actualmente.

Isto é particularmente relevante para o tratamento da dor, mais especificamente, dor aguda (i. e., pós-operatória), intermitente e progressiva.

Assim, existe uma necessidade de formas de dosagem de fármacos, métodos e sistemas para administração de um opióide, tal como o sufentanilo (e. g., através de administração controlada pelo doente), para o tratamento da dor, em que a forma de dosagem do fármaco é administrada com um dispositivo que proporciona a distribuição segura e controlada do fármaco via mucosa oral, enquanto minimiza o potencial para o abuso de fármacos e/ou diversão.

A presente invenção vai de encontro a estas necessidades.

Breve Sumário da Invenção.

Uma única administração sublingual a um indivíduo das formas de dosagem de sufentanilo divulgadas, resulta numa ou mais das seguintes: uma biodisponibilidade superior a 50%; uma AUC_{inf} com um coeficiente de variação inferior a 40%; um $T_{máx}$ com um coeficiente de variação inferior a 40%; uma relação linear entre a $C_{máx}$ e a quantidade de sufentanilo na forma de dosagem; e uma relação linear entre a AUC_{inf} e a quantidade de sufentanilo na forma de dosagem.

As administrações sublinguais repetidas a um indivíduo das formas de dosagem do sufentanilo resultam num ou mais dos seguintes: uma biodisponibilidade que é superior à biodisponibilidade após uma administração sublingual única a um indivíduo; uma diferença entre o $T_{máx}$, após administrações sublinguais repetidas, e o tempo da administração sublingual anterior que é mais curto do que o $T_{máx}$ após uma administração sublingual única ao indivíduo; e um $T_{máx}$ com um coeficiente de variação inferior a 40%.

As formas de dosagem de sufentanilo divulgadas são úteis em métodos para o tratamento da dor.

É divulgada a utilização de um dispositivo de distribuição para colocação de uma forma de dosagem de sufentanilo no espaço sublingual, em métodos para o tratamento da dor, em que a colocação/administração pode ser controlada pelo doente.

Os dispositivos de distribuição manuais divulgados compreendem uma ou mais das seguintes características: um

reservatório possuindo uma extremidade de distribuição com o objectivo de prevenir ou retardar a entrada de saliva; uma característica de bloqueio; uma característica de identificação do utilizador; e um cartucho descartável configurado para suportar uma ou mais formas de dosagem de fármaco.

A característica de bloqueio pode proporcionar a administração sublingual repetida do sufentanilo num intervalo mínimo de 20 minutos.

O cartucho pode proporcionar um sistema de reconhecimento de cartucho de chave física no cartucho, uma característica ou padrão, detectada opticamente, um código de barras no cartucho, uma etiqueta magnética no cartucho, uma etiqueta RFID no cartucho, um microchip electrónico no cartucho ou uma sua combinação.

Breve Descrição Dos Desenhos

A Figura 1 é uma representação gráfica da concentração plasmática média de sufentanilo \pm desvio padrão (SD) *versus* tempo, após administração sublingual de formas de dosagem de 2,5, 5, 10 e 20 mcg de sufentanilo (erosão lenta) (5 mcg a cada 10 minutos x 4 doses) em voluntários humanos saudáveis.

A Figura 2 é uma representação gráfica da linearidade de $C_{\text{máx}}$ (média \pm SD) *versus* dose de sufentanilo (mcg), após administração sublingual de formas de dosagem de 2,5, 5, 10 ou 4 x 5 mcg de sufentanilo (erosão lenta) em voluntários humanos saudáveis.

A Figura 3 é uma representação gráfica da linearidade da AUC_{inf} (média \pm SD) *versus* dose de sufentanilo (mcg), após administração sublingual de formas de dosagem de 2,5, 5, 10 ou 4 x 5 mcg de sufentanilo (erosão lenta), em voluntários humanos saudáveis.

A Figura 4 é uma representação gráfica da concentração plasmática do sufentanilo (média \pm SD) *versus* tempo, após administração sublingual repetida de quatro formas de dosagem de sufentanilo de 5 mcg (erosão lenta) em intervalos de 10 minutos, em voluntários humanos saudáveis, quando comparado com a Infusão IV de 5 mcg de sufentanilo durante 10 minutos.

As Figuras 5A e 5B proporcionam uma representação gráfica da concentração plasmática de sufentanilo observada e prevista (média \pm SD) *versus* tempo, após administração sublingual repetida de formas de dosagem de sufentanilo de 4 x 5 mcg (erosão lenta), a intervalos de 10 minutos em voluntários humanos saudáveis, durante um período de 12 horas (Fig. 5A) ou um período de 2,5 horas (Fig. 5B).

A Figura 6 é uma representação gráfica das concentrações plasmáticas de sufentanilo (média \pm SD) *versus* tempo, após administração sublingual de 10, 40 (10 mcg a cada 20 minutos x 4 doses) e 80 mcg de formas de dosagem de sufentanilo (erosão rápida) em voluntários humanos saudáveis.

As Figuras 7A e 7B são uma representação gráfica da concentração plasmática de sufentanilo observada e prevista (média \pm SD) *versus* tempo, após administração sublingual repetida de formas de dosagem de 4 x 10 mcg de sufentanilo, (erosão rápida) a intervalos de 20 minutos, em voluntários

humanos saudáveis durante um período de 12 horas (Fig. 7A) ou um período de 2,5 horas (Fig. 7B).

A Figura 8 é uma representação gráfica da linearidade da $C_{\text{máx}}$ (média \pm SD) *versus* dose de sufentanilo (mcg), após administração sublingual de formas de dosagem de 10, 4 x 10 ou 80 mcg de sufentanilo (erosão mais rápida), em voluntários humanos saudáveis.

A Figura 9 é uma representação gráfica da linearidade da AUC_{inf} (média \pm SD) *versus* dose de sufentanilo (mcg), após administração sublingual das formas de dosagem de 10, 4 x 10 ou 80 mcg de sufentanilo (erosão mais rápida), em voluntários humanos saudáveis.

As Figuras 10A e 10B proporcionam uma representação gráfica de concentração plasmática de sufentanilo estável *versus* tempo previsto por sobreposição após administração sublingual repetida de doses de 10 mcg de sufentanilo a intervalos de 20 minutos (Fig. 10A) ou doses de 15 mcg de sufentanilo a intervalos de 20 minutos (Fig. 10B).

As Figuras 11A - E proporcionam uma representação esquemática de um exemplo de um dispositivo de distribuição em que o dispositivo é concebido para distribuir formas de dosagem de fármaco à mucosa oral de um doente sob tratamento. As Figs. 11A - E ilustram a progressão do dispositivo **11** de distribuição de fármaco intacto (Fig. 11A); a cabeça **13** reutilizável e o corpo **15** de distribuição de um dispositivo de distribuição de fármaco (Fig. 11B); uma cabeça **13** reutilizável, corpo **15** de descartável e cartucho **17**, um botão **23** de distribuição e uma probóscide **31** de um dispositivo de distribuição de fármaco (Fig. 11C);

vários aspectos de um dispositivo **11** de distribuição de fármaco incluindo uma cabeça **13** reutilizável, corpo **15** descartável e cartucho **17**, uma probóscide **31** e um trinco **19** para destrancar o dispositivo, um fecho central **21**, um selante **33, 35** distal e um conjunto de componentes geradores de energia **25** (Fig. 11D); e um dispositivo **11** de distribuição de fármaco intacto já montado (Fig. 11E).

A Figura 12 é uma representação esquemática de um exemplo de um dispositivo de distribuição com características pensadas para bloquear ou retardar a entrada de saliva e humidade. A forma de realização preferida inclui uma extremidade **29** de distribuição com um revestimento, com um ou mais de: uma vedação/válvula **33, 35** de limpeza, uma almofada **39** absorvente, um êmbolo **51**, uma câmara **43** de secagem/canal de comunicação de humidade, excicante **45** no canal, um cartucho **17** contendo as formas de dosagem **67** e excicante no cartucho **47**.

A Figuras 13A e 13B são representações esquemáticas de um exemplo de geometria para uma extremidade de distribuição.

As Figuras 14A - D são uma representação esquemática de um exemplo de um probóscide **31** de um dispositivo **11** de distribuição em que a probóscide **31** tem uma forma em S **53** e compreende um revestimento **29** e uma válvula. O revestimento protege a válvula da entrada de humidade e saliva da língua e de outras mucosas e proporciona uma área para a forma de dosagem sair do dispositivo sem se "colar" à válvula distal molhada ou área do revestimento. O revestimento compreende também um recorte/saliência **55** de modo a atenuar o arrasto das formas de dosagem quando o dispositivo é removido do espaço oral. A válvula funciona com o revestimento

no controlo da entrada de saliva e humidade, bem como no auxílio na distribuição da forma de dosagem.

As Figuras 15A - D proporcionam vários diagramas de fluxo para utilização de um exemplo de dispositivo, apresentando as fases de interacção do êmbolo/comprimido durante a utilização do dispositivo, em que a Fig. 15A mostra a característica de CARREGAMENTO; a Fig. 15B mostra a característica CALIBRAÇÃO; Fig. 15C mostra a característica de DISTRIBUIÇÃO; e a Fig. 15D mostra a característica de DESMONTAGEM.

A Figura 16 é uma representação esquemática de um exemplo de dispositivo mostrando as fases de interacção do êmbolo/comprimido durante a utilização do dispositivo. Na Fig. 16, são apresentados, o êmbolo **51**, formas de dosagem **67**, comprimido **69** de transporte, mola **73** e sensor **71** de posição. Durante a utilização, o êmbolo **51** move-se entre as posições **57**, **59**, **61**, **63**, **65** e **67**, também apresentadas na Fig. 16.

A Figura 17 é um diagrama de arquitectura relacionada ilustrando os vários componentes que podem ser incluídos num dispositivo ou sistema de distribuição de fármaco incluindo um dispositivo com uma cabeça **13** de distribuição de fármaco em separado, corpo do dispositivo **15** de distribuição do fármaco, cartucho **17** de fármaco, um FOB **113** de ancoragem portátil, uma etiqueta **115** RFID de doente e uma estação **117** base.

A Figura 18A é um diagrama ilustrando um aspecto de comunicação no sistema de distribuição do fármaco, incluindo uma etiqueta RFID, um dispositivo de distribuição de fármaco, uma base de ligação/ancoragem e um computador pessoal que dá indicações do estado de saúde.

A Figura 18B é um diagrama ilustrando outro aspecto de comunicação num sistema de distribuição de fármaco, incluindo uma etiqueta RFID, um dispositivo de distribuição de fármaco, um FOB de ancoragem portátil, um posto de ligação e um computador pessoal que dá indicações do estado de saúde.

As Figuras 19A e B são representações esquemáticas de um exemplo de um aplicador de dose simples.

As Figuras 20A - C proporcionam uma ilustração de um tipo de aplicador de dose simples e a sua utilização na distribuição de uma forma de dosagem a um indivíduo.

As Figuras 21A - F proporcionam uma ilustração de seis aplicadores adicionais de dose simples.

A Figura 22 proporciona uma ilustração de um aplicador de dose múltipla onde estão armazenados vários aplicadores de dose simples antes de utilização.

As Figuras 23A - C proporcionam uma ilustração de formas de realização de um aplicador de dose individual e de aplicadores de dose múltipla adicionais.

As Figuras 24A - B proporciona uma ilustração de duas fases de utilização de uma forma de realização de um aplicador de dose individual.

As Fig. 25A - D são representações esquemáticas de exemplos adicionais de aplicadores de dose individual (SDA).

As Fig. 26A - D proporcionam uma representação esquemática de um aplicador ou recipiente de dose múltipla que proporciona o armazenamento de vários SDA antes da utilização, e a utilização dos SDA para administração sublingual de uma forma de dosagem de fármaco.

Descrição Detalhada Da Invenção.

I. Introdução

São aqui proporcionadas composições, métodos, sistemas, kits e dispositivos de distribuição de fármacos para administração por via transmucosa oral, e. g., sublingual, de formas de dosagem de pequeno volume contendo sufentanilo. A administração por via transmucosa oral das formas de dosagem minimiza a resposta da saliva e, deste modo, minimiza a distribuição do fármaco no tracto GI, de modo a que a maioria do fármaco seja distribuída ao longo da mucosa oral. As formas de dosagem de volume reduzidas, têm propriedades bioaderentes que facilitam a aderência à mucosa oral, minimizando assim o risco de ingestão e distribuição ineficiente devido à deglutição.

As formas de dosagem de pequeno volume contendo sufentanilo reivindicadas, algumas formas de realização das quais são referidas como "NanoTabs™ Sublinguais de Sufentanilo" oferecem várias vantagens em termos de segurança e eficácia quando comparadas com os tratamentos da dor disponíveis actualmente.

A seguinte descrição proporciona uma descrição das formas de dosagem, dispositivos de distribuição de fármaco, métodos, sistemas e kits que constituem a invenção. A invenção não está

limitada às formas de dosagem, dispositivos, metodologia, sistemas, kits ou patologias médicas específicas aqui descritas, como tal podem, como é óbvio, variar. É também para ser entendido que a terminologia aqui utilizada tem como objectivo apenas descrever formas de realização particulares e não é para ser entendida como limitativa do âmbito da presente invenção.

Deverá ser notado que, como é aqui utilizado e nas reivindicações em anexo, as formas singulares “um”, “e” e “o” incluem referências no plural a não ser que o contexto refira claramente o contrário. Assim, por exemplo, referência a “uma formulação de fármaco”, inclui várias de tais formulações e a referência a “um dispositivo de distribuição de fármaco”, inclui sistemas compreendendo formas de dosagem de fármaco e dispositivos de distribuição de fármaco para contenção, armazenamento e distribuição de tais formas de dosagem.

A menos que indicado de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm, geralmente, o mesmo significado, como normalmente entendido por um especialista na técnica ao qual pertence esta invenção. Embora quaisquer métodos, dispositivos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos possam ser utilizados na prática ou testes da invenção, são agora descritos métodos, dispositivos de distribuição de fármaco e materiais preferidos.

As publicações aqui discutidas são proporcionadas apenas para a sua divulgação antes da data de apresentação do presente pedido. Nada ai é para ser construído como uma admissão de que a invenção não anteceda tal divulgação em virtude de ser uma invenção anterior.

II. Definições

O termo “agente activo” ou “activo” pode ser utilizado aqui alternadamente com o termo “fármaco” e pretende-se referir qualquer agente terapeuticamente activo.

O termo “aderir” é aqui utilizado com referência a uma forma de dosagem de fármaco ou formulação que está em contacto com uma superfície, tal como uma superfície mucosal e é retida na superfície sem a aplicação de uma força externa. O termo “aderir” não pretende indicar qualquer grau particular de aderência ou ligação, nem pretende implicar qualquer grau de permanência

O termo “fármaco analgésico” como aqui utilizado inclui sufentanilo ou um semelhante de sufentanilo, tais como alfentanilo, fentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo ou mirfentanilo, bem como formulações compreendendo um ou mais compostos terapêuticos. A utilização da frase “sufentanilo ou um semelhante” não pretende limitar a utilização de, ou formulações compreendendo, apenas um destes compostos opióides seleccionados. Além disso, a referência ao sufentanilo sozinho ou a um semelhante ao sufentanilo seleccionado sozinho, e. g., referência a “alfentanilo”, é entendido como apenas um exemplo dos fármacos adequados para distribuição de acordo com os métodos da invenção, e não pretende ser limitativa em qualquer aspecto.

O termo “AUC”, como aqui utilizado, significa “área sob a curva” e é também referido como “ AUC_{inf} ” num gráfico de concentração do fármaco no plasma versus tempo. A AUC é tipicamente considerada para o intervalo de tempo de zero até ao

infinito, no entanto, as concentrações de fármaco no plasma não podem, manifestamente, ser determinadas “até ao infinito”¹ para um doente, por isso é utilizada uma equação matemática para estimar a AUC a partir de um número limitado de determinações de concentrações.

$AUC_{inf} = AUQ_t + C_{última} / z$ onde $Q_{última}$, era a última concentração plasmática.

Num sentido prático, AUC_{inf} representa a quantidade total de fármaco absorvida pelo corpo, independentemente da taxa de absorção. Isto é útil quando se tenta determinar se duas formulações com a mesma dose libertam a mesma dose de fármaco no organismo. A AUC_{inf} de uma forma de dosagem transmucosal comparada com a mesma dosagem administrada intravenosamente, serve como base para uma determinação da biodisponibilidade.

O termo “bioadesão”, como aqui utilizado, refere-se à adesão a uma superfície biológica incluindo membranas mucosais.

O termo “biodisponibilidade” ou “F”, como aqui utilizado significa “biodisponibilidade em percentagem” e representa a fracção de fármaco absorvida de um artigo de teste quando comparado com o mesmo fármaco, quando administrado intravenosamente. É calculado a partir da AUC_{inf} do artigo de teste após distribuição através da via pretendida *versus* a AUC_{inf} para o mesmo fármaco após administração intravenosa. A biodisponibilidade absoluta da administração sublingual foi determinada através da seguinte fórmula:

$$F (\%) = \frac{AUC_{inf}^{sublingual}}{AUC_{inf}^{IV}} \times \frac{Dose_{IV}}{Dose_{sublingual}}$$

O termo “dor temporária” aqui utilizado, é um sinal transitório de dor de intensidade moderada a grave que ocorre num plano de dor controlada de outro modo. A “dor temporária” pode ser intensa durante períodos de tempo curtos, tão curtos como 1 ou 2 minutos ou tão longos quanto 30 minutos ou mais.

O termo “cartucho” é aqui utilizado com referência a um cartucho descartável configurado para suportar uma ou mais formas de dosagem de fármaco, tipicamente, até 200 formas de dosagem de fármaco. O cartucho pode compreender um sistema de reconhecimento de cartucho inteligente com uma característica de chave física no cartucho, um código de barras no cartucho, uma etiqueta magnética no cartucho, uma etiqueta RFID no cartucho, um microchip electrónico no cartucho ou uma combinação destes. O cartucho pode compreender também um ou mais comprimidos de transporte em que, pelo menos um, comprimido de transporte é distribuído antes da distribuição de uma forma de dosagem.

O termo “C_{máx}” como aqui utilizado, significa a concentração plasmática máxima observada após administração de um fármaco.

O termo “semelhante”, como aqui utilizado, refere-se a qualquer uma das muitas variantes ou configurações de uma estrutura química comum.

O termo “desintegração” é aqui utilizado alternadamente com “erosão” e significa o processo físico através do qual uma forma de dosagem se quebra e se relaciona com a integridade física da forma de dosagem sozinha. Isto pode acontecer de várias e

diferentes formas incluindo quebrar em pedaços mais pequenos e, em última análise, em partículas pequenas e grandes ou, em alternativa, erosão a partir do exterior até a forma de dosagem ter desaparecido.

O termo “dissolução”, como aqui utilizado, significa o processo através do qual o ingrediente activo é dissolvido a partir do comprimido, na presença de um solvente, *in vitro*, ou fluidos fisiológicos *in vivo*, e. g., saliva, independentemente do mecanismo de libertação, difusão, erosão ou erosão e difusão combinados.

Os termos “dispositivo de distribuição”, “dispositivo de distribuição de fármaco”, “distribuidor”, “distribuidor de fármaco”, “distribuidor de dosagem de fármaco”, “dispositivo” e “dispositivo de distribuição de fármaco” são aqui utilizados alternadamente e referem-se a um dispositivo que distribui uma forma de dosagem de fármaco. O dispositivo de distribuição proporciona uma distribuição controlada e segura de uma substância farmacologicamente activa (e. g., um opióide, tal como o sufentanilo), formulado na forma de dosagem. O dispositivo pode ser adaptado para armazenamento e/ou distribuição de uma forma de dosagem, tais como uma pastilha, pílula, comprimido, cápsula, membrana, banda, líquido, adesivo, filme, gel, spray ou outra forma.

O termo “extremidade de distribuição”, como aqui utilizado, referindo-se a um dispositivo, significa a porção do dispositivo compreendendo a probóscide e cobertura que servem para distribuir uma forma de dosagem de fármaco para a mucosa oral de um indivíduo.

O termo “fármaco”, “medicação”, “agente farmacologicamente activo”, “agente terapêutico” e semelhantes são aqui utilizados alternadamente e, no geral, referem-se a qualquer substância que altere a fisiologia de um animal e possa ser administrada, de um modo eficaz, através da via oral transmucosal.

O termo “tempo de erosão” significa o tempo necessário para uma forma de dosagem sólida ser quebrada até a forma de dosagem ter desaparecido.

O termo “FOB”, refere-se a um pequeno dispositivo portátil de ancoragem electrónico com energia que pode ser utilizado em conjunto com o dispositivo de distribuição de fármaco para carregar dados, descarregar dados, controlar o acesso ao dispositivo de distribuição de fármaco, controlar o acesso às formas de dosagem de fármaco ou potenciar, ou de outro modo, alterar a interface do dispositivo de distribuição de fármaco. Um FOB pode comunicar e ancorar com um dispositivo de distribuição de fármaco através de fios ou não. Um FOB pode ser adaptado para se ligar a uma corda, de modo a permitir ao FOB ficar pendurado ao pescoço de um profissional de saúde, tais como um médico ou prestador de cuidados de saúde, em particular, em instalações hospitalares. Um dispositivo de distribuição de fármaco pode comunicar com o médico ou prestador de cuidados de saúde via o FOB.

Os termos “formulação” e “formulação de fármaco” como aqui utilizados, referem-se a uma composição física contendo, pelo menos, uma substância farmacologicamente activa que pode ser proporcionada em qualquer uma das várias formas de dosagem para distribuição a um indivíduo. A forma de dosagem pode ser proporcionada ao doente como uma pastilha, pílula, cápsula,

membrana, banda, líquido, adesivo, filme, goma, gel, spray ou outra forma.

O termo “preparação formadora de hidrogel”, significa uma formulação sólida largamente desprovida de água que, após contacto com uma solução aquosa, e. g., um fluido corporal e, em particular, o da mucosa oral, absorve água de tal modo que forma um gel hidratado *in situ*. A formação do gel segue uma cinética de desintegração (ou erosão) única enquanto permite a libertação do agente terapêutico ao longo do tempo. Além disso, o termo “preparação de formação de hidrogel” descreve uma formulação sólida largamente desprovida de água que, após contacto com fluidos corporais e, em particular, aqueles na cavidade oral, se transformam num filme que liberta o fármaco. Tais filmes aumentam a área de superfície disponível para libertação de fármaco e absorção, permitindo assim uma absorção mais rápida do fármaco.

O termo “característica de bloqueio” é aqui utilizado com referência a uma característica do dispositivo que proporciona um “tempo de bloqueio”.

O termo “tempo de bloqueio” é aqui utilizado com referência ao período de tempo durante o qual o dispositivo não permite a acessibilidade ao fármaco, i. e., uma forma de dosagem não pode ser distribuída durante o “tempo de bloqueio”. O “tempo de bloqueio” pode ser programável, um intervalo de tempo fixado, um intervalo predeterminado, um intervalo variável predeterminado, um intervalo determinado por um algoritmo ou um intervalo variável comunicado ao dispositivo a partir de um computador remoto ou estação de ancoragem.

O termo "Log P", como aqui utilizado, significa logaritmo da proporção das concentrações em equilíbrio do composto desionizado entre octanol e água. P é também denominado o "coeficiente de partição octanol-água" e serve como um modo de quantificar a hidrofobicidade ou lipofilicidade de uma característica química de um determinado fármaco.

O termo "mucoadesão" é aqui utilizado para se referir à adesão a membranas mucosais que são cobertas por mucos, tal como as presentes na cavidade oral e pode ser utilizado aqui, alternadamente, com o termo "bioadesão" que se refere à adesão a qualquer superfície biológica.

O termo "membrana mucosal" refere-se, geralmente, a qualquer uma das membranas biológicas revestidas com muco do organismo. A absorção através das membranas mucosais da cavidade oral é de particular interesse. Assim, absorção mucosal oral, *i. e.*, são especificamente contempladas a absorção bucal, sublingual, gengival e palatal.

O termo "depósito mucosal" é aqui utilizado, no seu sentido mais amplo, para se referir a um reservatório ou depósito de uma substância farmacologicamente activa dentro, ou logo abaixo, da membrana mucosal.

O termo "mistura particulada não ordenada" ou "mistura não ordenada" é aqui utilizado com referência a uma formulação onde a mistura não é ordenada relativamente ao agente farmacologicamente activo e ao material bioadesivo ou agente promotor da bioadesão ou outros componentes de formulação. Além disso, é aqui utilizado com referência a qualquer formulação preparada através de um processo que envolve mistura seca em que

as partículas de fármaco não estão distribuídas, de um modo uniforme, sobre a superfície das partículas de transportador maiores. Tal mistura “não ordenada” pode envolver mistura seca das partículas de um modo não ordenado, onde não existem exigências relativamente à ordem da adição/mistura dos excipientes específicos com o fármaco, material bioaderente ou agente de promoção da bioadesão e/ou desintegrantes. Além disso, no processo de mistura não ordenado, não existe limitação no tamanho das partículas de fármaco. As partículas de fármaco podem ser tão grandes quanto 25 μm . Além disso, “uma mistura não ordenada” inclui quaisquer processos de mistura nos quais as partículas transportadoras primárias não incorporam um desintegrante no seu interior. Finalmente, a “mistura não ordenada” pode ser preparada através de quaisquer processos de mistura húmida”, i. e., processos nos quais um solvente ou não solvente é adicionado durante o processo de mistura ou qualquer processo de mistura, no qual o fármaco é adicionado numa solução ou forma de suspensão.

O termo “ligado de modo operativo” como aqui utilizado significa que os componentes são proporcionados num dispositivo de modo a que funcione, como pretendido, de modo a alcançar um objectivo. Por exemplo, um dispositivo de memória ligado, de um modo operativo a um CPU que é também ligado, de um modo operativo, a um mecanismo de libertação, pode ser pretendido para indicar que, após actuação, o CPU comunica com o dispositivo de memória para verificar o estado ou historial de distribuição do fármaco e, depois, comunica também com o mecanismo de libertação (e. g., via um solenóide e um interruptor) para libertar e distribuir um fármaco.

O termo “doente naíve a opióide” é aqui utilizado com referência a um doente que não recebeu administração repetida de uma substância opióide durante um período de semanas a meses.

O termo “doente tolerante a opióide”, como aqui utilizado, significa um estado fisiológico caracterizado por uma diminuição nos efeitos de uma substância opióide (e. g., analgesia, náusea ou sedação) com administração crónica. Uma substância opióide é um fármaco, hormona ou outra substância química que tem efeitos analgésicos, sedativos e/ou narcóticos semelhantes aos contendo ópio ou os seus derivados. Caso se desenvolva tolerância aos analgésicos, a dose de substância opióide é aumentada para resultar no mesmo nível de analgesia. Esta tolerância pode não estender a efeitos secundários e os efeitos secundários podem não ser bem tolerados à medida que a dose aumenta.

Os termos “forma de dosagem para a transmucosa oral” e “forma de dosagem de fármaco”, podem ser aqui utilizados alternadamente e referem-se a uma forma de dosagem que compreende uma substância farmacologicamente activa, e. g., um fármaco, tal como o sufentanilo. A forma de dosagem oral é utilizada para distribuir a substância farmacologicamente activa na circulação através da mucosa oral e é tipicamente uma “forma de dosagem sublingual”, mas em alguns casos, podem ser empregues outras vias transmucosas orais. A forma de dosagem proporciona a distribuição da substância farmacologicamente activa ao longo da mucosa oral e por controlo da formulação, pode ser alcançado o tempo de libertação da substância farmacologicamente activa. A forma de dosagem compreende excipientes farmacologicamente aceitáveis e pode ser referido como uma NanoTab™, como descrito em detalhe no documento U.S. 2009 0131479. A forma de dosagem compreende uma formulação que não é nem efervescente nem

compreende uma mistura ordenada de micropartículas de fármaco essencialmente livres de água que aderiram à superfície das partículas transportadoras, onde as partículas transportadoras são substancialmente maiores do que as micropartículas de fármaco.

Os termos “distribuição por via transmucosa oral de fármaco” e “administração por via transmucosa oral”, como aqui utilizados, referem-se à distribuição do fármaco que ocorre, substancialmente, através da via oral transmucosal e não através da deglutição seguida por absorção no GI. Isto inclui distribuição através das áreas transmucosais bocais, sublinguais e gengivais.

O termo “probóscide” é utilizado alternadamente com os termos “extremidade de dispensa” a “extremidade de distribuição” e refere-se a uma extremidade de distribuição e/ou posicionamento de um distribuidor de uma forma de dosagem de fármaco que distribui uma forma de dosagem à mucosa oral (e. g., o espaço sublingual).

O termo “dispositivo de identificação de radiofrequência” ou “RFID” é utilizado com referência a um método de identificação automático que assenta no armazenamento e recuperação remota de dados, utilizando dispositivos denominados etiquetas RFID, em que a etiqueta RFID é aplicada a, ou incorporada num produto ou pessoa com o objectivo de identificação utilizando ondas rádio. Algumas etiquetas podem ser lidas a vários metros de distância e para lá da linha de visão do leitor.

O termo “cartucho substituível” ou “cartucho descartável” é aqui utilizado com referência a um cartucho para alojar as

formas de dosagem de fármaco que são tipicamente configurados para suportar até 200 formas de dosagem de fármaco, em que o cartucho é destinado a ser utilizado e descartado.

O termo “comprimido de transporte” é aqui utilizado com referência a um comprimido de “iniciação” ou “de transporte” que tem o mesmo tamanho e forma que uma forma de dosagem contendo fármaco, mas que não contém uma substância farmacologicamente activa. O “comprimido de transporte” pode compreender uma forma de dosagem placebo que não contém uma substância farmacologicamente activa ou pode ser de plástico ou outro material. É a primeira coisa a ser distribuída a partir de um novo cartucho após a sua inserção num dispositivo de distribuição. O dispositivo tem meios para diferenciar o comprimido de transporte e uma forma de dosagem contendo uma substância farmacologicamente activa.

O termo “revestimento” é utilizado para descrever um revestimento parcial ou completo da extremidade de distribuição do dispositivo que protege a porta de distribuição do contacto com saliva ou outra humidade da cavidade oral e forma uma barreira entre o dispositivo, a mucosa oral e a língua, como tem um relevo para a forma de dosagem e um interior que é hidrofóbico ou hidrofílico que serve para minimizar ou eliminar a entrada de saliva ou entrada de humidade. O “revestimento” cria uma barreira que impede o contacto entre a mucosa oral e a área da válvula e forma de dosagem, auxiliando na distribuição da forma de dosagem e desencorajando a aderência da forma de dosagem à cobertura. O revestimento pode ter uma superfície interior arredondada ou outra geometria para impedir a aderência da forma de dosagem à cobertura. O revestimento limita a capacidade da língua ou mucosa oral para entrar em contacto com

a área de distribuição da forma de dosagem, controland, assim, o contacto com a saliva e a sua entrada.

O termo "indivíduo" inclui qualquer indivíduo, geralmente um mamífero (e. g., humano, canino, felino, equino, bovino, ungulado etc.), adulto ou criança, no qual é desejado o tratamento para um distúrbio. Os termos "indivíduo" e "doente" podem ser aqui utilizados alternadamente.

O termo "sistemas que incluem uma forma de dosagem e um dispositivo de distribuição", como aqui utilizado, refere-se a um sistema de distribuição de fármaco para distribuição e/ou monitorização da administração do fármaco. O sistema pode ser utilizado para monitorizar e distribuir uma substância farmacologicamente activa, e. g., um opióide, tal como o sufentanilo, em que a quantidade de fármaco distribuída, eficácia e segurança correspondentes, são potenciadas relativamente aos sistemas disponíveis actualmente. O sistema pode ter uma ou mais características que proporcionam uma segurança e facilidade aumentada de utilização relativamente aos sistemas disponíveis actualmente, incluindo uma característica de segurança que previne o acesso não autorizado aos fármacos armazenados, uma característica de bloqueio da dose, um meio para identificar um indivíduo isolado para o acesso controlado ao fármaco, uma característica de medida da dose, um meio de memória para reter a informação acerca da distribuição da dose e uma interface para permuta bidireccional da informação com um utilizador, um cartucho de fármaco ou outro dispositivo, tal como um computador.

O termo "forma de dosagem de fármaco de pequeno volume" ou "forma de dosagem de pequeno volume", é aqui utilizado com

referência a uma forma de dosagem de pequeno volume que tem um volume inferior a 100 µL e uma massa inferior a 100 mg. Mais especificamente, a forma de dosagem tem uma massa inferior a 100 mg, 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg ou 5 mg ou um volume inferior a 100 µL, 90 µL, 80 µL, 70 µL, 60 µL, 50 µL, 40 µL, 30 µL, 29 µL, 28 µL, 27 µL, 26 µL, 25 µL, 24 µL, 23 µL, 22 µL, 21 µL, 20 µL, 19 µL, 18 µL, 17 µL, 16 µL, 15 µL, 14 µL, 13 µL, 12 µL, 11 µL, 10 µL, 9 µL, 8 µL, 7 µL, 6 µL ou 5 µL. A “forma de dosagem” pode ou não ter características de bioaderência e pode formar um hidrogel após contacto com uma solução aquosa.

A “forma de dosagem” pode ser utilizada para distribuir qualquer fármaco que pode ser administrado através da via oral transmucosal numa quantidade passível de administração via o tamanho mais pequeno da forma de dosagem, *i. e.*, 0,25 µg a 99,9 mg, 1 µg a 50 mg ou 1 µg a 10 mg.

O termo “forma de dosagem de fármaco contendo um pequeno volume de sufentanilo” é aqui utilizado relativamente a uma forma de dosagem de pequeno volume que contém uma dose de sufentanilo seleccionado desde cerca de 2 microgramas (mcg) a cerca de 200 mcg de sufentanilo, *e. g.*, 5 mcg, 10 mcg, 15 mcg, 20 mcg, 30 mcg, 40 mcg, 50 mcg, 60 mcg, 70 mcg, 80 mcg ou 100 mcg de sufentanilo.

O termo “forma de dosagem sólida” ou “forma de dosagem de fármaco sólida” é aqui utilizado relativamente a uma forma de dosagem de pequeno volume que é sólida, *e. g.*, uma pastilha, uma pílula, um comprimido, uma membrana ou uma banda.

O termo “sublingual”, significa literalmente “sob a língua” e refere-se à administração de uma forma de dosagem de fármaco através da boca, de tal modo que a substância farmacologicamente activa é rapidamente absorvida através dos vasos sanguíneos sob a língua em vez de ser pelo tracto digestivo. A absorção ocorre através da mucosa sublingual altamente vascularizada e permite às substâncias farmacologicamente activas um acesso mais directo à circulação sanguínea, proporcionando uma administração sistémica directa independentemente das influências do GI.

O termo “tempo de meia-vida terminal” ou “ $T_{1/2}$ [h]”, como aqui definido, é calculado como $\ln(2)/\lambda_z$ (definido como a constante da taxa terminal de primeira ordem estimada pela curva de regressão linear do tempo *versus* log da concentração) e também determinada após a dosagem final em estudos de dose repetida.

O termo “ $T_{máx}$ ”, como aqui utilizado, significa o ponto de tempo da concentração plasmática máxima observada.

O termo “ $T_{início}$ ”, como aqui utilizado, significa o “tempo de início” observado e representa o tempo necessário para a concentração de fármaco no plasma atingir os 50% da concentração plasmática máxima observada, $C_{máx}$.

O termo “quantidade terapêuticamente eficaz” significa uma quantidade de um agente terapêutico, ou uma taxa de distribuição de um agente terapêutico (e. g., quantidade ao longo do tempo), eficaz para facilitar um efeito terapêutico desejado, tal como o alívio da dor. O efeito terapêutico desejado exacto (e. g., o grau de alívio da dor e fonte da dor aliviada, etc.) irá variar de acordo com a patologia a ser tratada, a tolerância do

indivíduo, o fármaco e/ou formulação de fármaco a ser administrada (e. g., a potência do agente terapêutico (fármaco), a concentração do fármaco na formulação e semelhantes) e uma variedade de outros factores que são evidentes para os especialistas na técnica.

O termo distribuição “transmucosal” de um fármaco e semelhantes, pretende abranger todas as formas de distribuição através ou ao longo da membrana mucosal.

III. Formas de Dosagem de Fármaco.

As formas de dosagem de fármaco oral transmucosal de pequeno volume reivindicadas, produzem uma resposta de saliva reduzida quando comparadas com as formas de dosagem maiores convencionais que têm como objectivo distribuir um fármaco na cavidade oral.

O local preferido para a distribuição por via transmucosa oral de fármaco é a área sublingual, embora em determinadas formas de realização possa ser vantajoso a forma de dosagem ser colocada no interior da bochecha ou aderir ao céu-da-boca ou da gengiva.

As formas de dosagem proporcionam a distribuição de uma percentagem superior (e quantidade) do fármaco via a mucosa oral e uma diminuição correspondente na distribuição através do tracto gastrointestinal (GI) quando comparada com as formas de dosagem oral tradicionais e outras formas de dosagem oral transmucosal.

Tipicamente, as formas de dosagem são adaptadas para aderir à mucosa oral (*i. e.*, são bioaderentes) durante o período de distribuição do fármaco e até a maioria do fármaco ter sido distribuído da forma de dosagem para a mucosa oral.

Mais especificamente, as formas de dosagem têm uma massa inferior a 100 mg, 90 mg, 80 mg, 70 mg, 60 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 29 mg, 28 mg, 27 mg, 26 mg, 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg ou 5 mg ou um volume inferior a 100 μ L, 90 μ L, 80 μ L, 70 μ L, 60 μ L, 50 μ L, 40 μ L, 30 μ L, 29 μ L, 28 μ L, 27 μ L, 26 μ L, 25 μ L, 24 μ L, 23 μ L, 22 μ L, 21 μ L, 20 μ L, 19 μ L, 18 μ L, 17 μ L, 16 μ L, 15 μ L, 14 μ L, 13 μ L, 12 μ L, 11 μ L, 10 μ L, 9 μ L, 8 μ L, 7 μ L, 6 μ L ou 5 μ L.

Numa forma de realização, as formas de dosagem reivindicadas têm uma massa inferior a 30 mg e um volume inferior a 30 μ L.

As formas de dosagem têm, tipicamente, características de bioaderência e podem formar um hidrogel após contacto com uma solução aquosa.

As formas de dosagem têm, tipicamente, um tempo de erosão de cerca de 6 minutos ou até 25 minutos, no entanto, o tempo de erosão pode variar. Mais especificamente, as formas de dosagem têm, tipicamente, um tempo de erosão de cerca de 5 minutos, 6 minutos, 7 minutos, 8 minutos, 9 minutos, 10 minutos, 11 minutos, 12 minutos, 13 minutos, 14 minutos, 15 minutos, 16 minutos, 17 minutos, 18 minutos, 19 minutos, 20 minutos, 21 minutos, 22 minutos, 23 minutos, 24 minutos ou 25 minutos.

Em geral, pelo menos, 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% da quantidade total da substância farmacologicamente activa numa forma de dosagem administrada à mucosa oral de um indivíduo através da via oral transmucosa.

As formas de dosagem podem ter, essencialmente, qualquer forma, exemplos destas incluem um disco redondo com uma face plana, côncava ou convexa, uma forma elipsoidal, uma forma esférica, um polígono com três ou mais extremidades e faces planas, côncava ou convexa. As formas de dosagem podem ser simétricas ou assimétricas e podem ter características ou geometrias que permitem o armazenamento, manuseamento, embalagem ou dosagem fácil, conveniente e controlado.

A distribuição por via transmucosa oral de fármaco é simples, não evasiva e pode ser efectuada por um prestador de cuidados de saúde ou doente com um desconforto mínimo. Uma forma de dosagem para distribuição por via transmucosa oral pode ser sólida ou não sólida. Numa forma de realização preferida, a forma de dosagem é um sólido que se transforma num hidrogel após contacto com a saliva. Noutra forma de realização preferida, a forma de dosagem é um sólido que sofre erosão sem formar um hidrogel, após contacto com a saliva.

Geralmente, a distribuição por via transmucosa oral das substâncias farmacologicamente activas é alcançada utilizando formas de dosagem sólidas, tais como pastilhas ou comprimidos, no entanto, podem também ser utilizados líquidos, sprays, géis, gomas, pós e filmes e semelhantes.

Para determinados fármacos, tais como aqueles com fraca biodisponibilidade via o tracto GI, e. g., opióides lipofílicos, tal como sufentanilo, a distribuição por via transmucosa oral é uma via de distribuição mais eficiente do que a distribuição GI. Para tais fármacos lipofílicos, a distribuição por via transmucosa oral tem um tempo de início mais curto (i. e., o tempo a partir da administração até ao efeito terapêutico) do que a distribuição GI oral e proporciona uma melhor biodisponibilidade e uma farmacocinética mais consistente.

O tamanho reduzido das formas de dosagem de fármaco reivindicadas é concebido para reduzir a resposta da saliva, reduzindo assim a quantidade de fármaco engolido e, deste modo, distribuindo uma quantidade substancial de fármaco a um indivíduo através da mucosa oral. As formas de dosagem de fármaco reivindicadas proporcionam uma distribuição eficaz do sufentanilo através da mucosa oral e um nível plasmático consistente dentro da janela terapêutica.

As formulações para preparação das formas de dosagem e métodos de preparação reivindicados são descritos nos documentos U.S. 20080166404 e 20070207207. Um exemplo de uma formulação é bioaderente e compreende desde cerca de 0,0004% a cerca de 0,04% de sufentanilo, e. g., 0,0005%, 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,006%, 0,008%, 0,01%, 0,012%, 0,014% ou 0,016% de sufentanilo. Em geral, a formulação compreende (a) uma mistura não ordenada de uma quantidade farmacologicamente activa de um fármaco; (b) um material bioaderente que proporciona a aderência à mucosa oral do indivíduo; e (c) ácido esteárico, em que a dissolução de uma forma de dosagem compreendendo a formulação é independente do pH, e. g., ao longo de uma gama de pH de cerca de 4 a 8.

Os agentes farmacêuticamente activos para utilização numa formulação da invenção são caracterizados pelo logaritmo do coeficiente de partição de octanol-água (LogP) entre 0,006 e 3,382.

Uma forma de dosagem farmacêutica da invenção para distribuição por via transmucosa oral pode ser sólida ou não sólida. Numa forma de realização preferida, a forma de dosagem é um sólido que se transforma num hidrogel após contacto com a saliva. Noutra forma de realização preferida, a forma de dosagem é um sólido que se transforma num filme bioaderente após contacto com a saliva.

Numa forma de realização preferida, tais formulações são concebidas para formar um filme que é visível após desintegração do comprimido. Após colocação na mucosa oral, a forma de dosagem absorve água, de modo a que após hidratação total, espalha-se ao longo da superfície da mucosa, transformando-se, assim, num filme bioaderente contendo o fármaco activo. Esta transformação resulta num aumento significativo da área superficial disponível para a libertação do fármaco, acelerando, assim, a difusão e libertação da forma de dosagem. Devido à área superfície de contacto superior, a absorção do fármaco ocorre rapidamente resultando num início de acção rápido.

Vários veículos farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos adequados para utilização nas formas de dosagem oral podem ser encontrados em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Edição, 1985.

Será entendido que a formulação é convertida numa forma de dosagem para distribuição a um indivíduo, utilizando processos

utilizados de modo rotineiro pelos especialistas na técnica, tais como a compressão directa, granulação húmida, etc. O processo para a preparação da forma de dosagem é optimizado para cada formulação de modo a alcançar uma uniformidade em conteúdo de dose elevada.

Embora não pretendendo estar ligado pela teoria, num exemplo de uma forma de realização, quando uma forma de dosagem de fármaco é colocada na cavidade sublingual, de um modo preferido, sob a língua em qualquer dos lados do *frenulum linguae*, esta adere após contacto. À medida que a forma de dosagem é exposta à humidade do espaço sublingual, a forma de dosagem absorve água, resultando na erosão da forma de dosagem e libertação do fármaco para a circulação do indivíduo.

IV. Sufentanilo.

Os opióides são largamente utilizados para o tratamento da dor e são, geralmente, distribuídos intravenosamente, oralmente, epiduralmente, transdermicamente, rectalmente e intramuscularmente. A morfina e os seus análogos são normalmente distribuídos intravenosamente e são eficazes contra a dor grave, crónica e aguda. No entanto, podem ter também efeitos depressivos respiratórios graves se não forem utilizados apropriadamente e sofrem também de um elevado potencial de dependência. A causa predominante da morbilidade e mortalidade resultante das sobredosagens de opióide puro são devidas a complicações respiratórias.

O sufentanilo (N-[(4-(Metoximetil-1-(2-(2-tienil)etil)-4-piperidinil)]-N-fenilpropanamida), é utilizado como um

anestésico primário, para produzir anestesia geral equilibrada em cirurgia cardíaca, para administração de epidural durante o trabalho de parto e nascimento e tem sido administrado experimentalmente em formulações orais e intranasais líquidas. Uma forma comercial de sufentanilo utilizada para distribuição IV é a formulação SUFENTA FORTE®. Esta formulação líquida contém 0,075 mg/mL de citrato de sufentanilo (equivalente a 0,05 mg de base de sufentanilo) e 9,0 mg/mL de cloreto de sódio em água. Tem um tempo de meia vida de eliminação do plasma de 148 minutos e 80% da dose administrada é excretada em 24 horas.

A utilização do sufentanilo clinicamente tem sido predominantemente limitada à administração IV em salas de operação ou unidades de cuidados intensivos. Foram efectuados alguns estudos relativos à utilização de preparações líquidas de sufentanilo para administração intranasal de dose reduzida (Helmerts et al., 1989; Jackson K, et al., J Pain Symptom Management 2002: 23(6): 450-452) e casos de estudo de distribuição sublingual de uma preparação líquida de sufentanilo (Gardner-Nix J., J Pain Symptom Management. 2001 Aug; 22(2):627-30; Kunz KM, Theisen JA, Schroeder ME, Journal of Pain and Symptom Management, 8:189-190, 1993). Na maioria destes estudos, a dose mais pequena de sufentanilo em adultos foi de 5 mcg em doentes que nunca receberam opióides. O líquido administrado na mucosa oral ou nasal sofre de biodisponibilidade mais baixa e, possivelmente, uma duração de acção mais curta, como demonstrado pelos estudos em animais (líquido sublingual) aqui descritos, bem como na literatura (gotas líquidas nasais - Helmerts et al., 1989). Gardner-Nix proporciona dados de analgésicos (não dados farmacocinéticos) produzidos pelo sufentanilo líquido sublingual e descreve o início analgésico do sufentanilo líquido sublingual que ocorre no espaço de 6

minutos, mas a duração do alívio da dor durou, aproximadamente, apenas 30 minutos.

Várias formas de dosagem de opióides, muitas das quais contendo fentanilo, estão disponíveis actualmente para o tratamento da dor.

Após administração transbocal de fentanilo utilizando uma pastilha (e. g., Actiq[®]), a biodisponibilidade é 50%, embora o $T_{\text{máx}}$ para a dosagem de 200 mcg de Actiq[®] varie entre 20 e 120 minutos, resultando da absorção através do GI irregular devido ao facto de que 75% do fentanilo ser engolido (folheto informativo do Actiq[®]). Publicações mais recentes sobre o $T_{\text{máx}}$ do Actiq indicam que estes tempos originais foram transpostos em direcção a um início mais rápido (folheto informativo do Fentora indica uma gama de $T_{\text{máx}}$ para o Actiq que se estende até 240 minutos). O Fentora (um comprimido bocal de fentanilo) exhibe uma biodisponibilidade de 65%, com deglutição reportada de 50% do fármaco. Em contraste com as formas de dosagem reivindicadas, o Actiq[®] e o Fentora sofrem da desvantagem de que quantidades substanciais do fentanilo administrado em pastilhas, serem deglutidas pelo doente.

O sufentanilo e fentanilo apresentam muitas semelhanças como potentes agonistas do receptor mu-opiídeo, no entanto, demonstraram diferir em muitos aspectos chave. Múltiplos estudos demonstraram que o sufentanilo está na gama de 7 - 24 vezes mais potente do que o fentanilo (folheto informativo do SUFENTA[®]; Paix A, et al. Pain, 63:263-69, 1995; Reynolds L, et al., Pain, 110:182-188, 2004). Deste modo, o sufentanilo pode ser administrado utilizando uma forma de dosagem mais pequena, evitando o aumento da resposta da saliva de uma forma de dosagem

maior e, deste modo, minimizando a quantidade de fármaco que é deglutida. Isto conduz a uma absorção mínima pelo GI.

Além disso, o fentanilo e outros agonistas de opióides, têm o potencial para efeitos secundários prejudiciais, incluindo depressão respiratória, náuseas, vômitos e obstipação.

Existem evidências que sugerem que o sufentanilo pode apresentar menos depressão respiratória do que o fentanilo e outros opióides nas doses clínicas (Ved *et al.*, 1989; Bailey *et al.*, 1990; Conti *et al.*, 2004).

Uma vez que o fentanilo tem uma biodisponibilidade de 30% a partir da via GI, o fármaco deglutido pode contribuir para que os níveis de plasmáticos da $C_{máx}$ fiquem num nível significativo e resulte num $C_{máx}$ e $T_{máx}$ irregular observado com estes produtos. Em contraste, a biodisponibilidade do sufentanilo a partir da via GI é de 10-12% e, deste modo, o fármaco deglutido não irá contribuir para que os níveis plasmáticos da $C_{máx}$ fiquem num nível significativo.

Além disso, a solubilidade lipídica (coeficiente de partição octanol-água) do sufentanilo (1778: 1) é superior à do fentanilo (816:1) (van den Hoogen e Colpaert, *Anesthes.* 66:186-194, 1987). O sufentanilo apresenta também uma ligação proteica aumentada (91 - 93%) em comparação com o fentanilo (80 - 85%) (folheto informativo do SUFENTA® e Actiq®, respectivamente). O sufentanilo tem um pKa de 8,01, enquanto o pKa do fentanilo é de 8,43 (Paradis *et al.*, *Therapeutic Drug Monitoring*, 24:768-74, 2002). Estas diferenças podem afectar vários parâmetros farmacocinéticos, por exemplo, o sufentanilo tem demonstrado ter um início de acção mais rápido e um tempo de recuperação mais

rápido do que o fentanilo (Sanford et al., Anesthesia and Analgesia, 65:259-66, 1986). Quando comparado ao fentanilo, a utilização do sufentanilo pode resultar num alívio da dor mais rápido com a capacidade de titular o efeito e evitar a sobredosagem.

De um modo importante, o sufentanilo tem demonstrado produzir endocitose do receptor mu-opiíide de uma forma 80000 vezes mais potente do que o fentanilo (Koch et al., Molecular Pharmacology, 67:280-87, 2005). O resultado da internalização deste receptor é que os neurónios continuam a responder ao sufentanilo, de uma forma mais robusta, ao longo do tempo, do que com o fentanilo, sugerindo que se irá desenvolver uma tolerância clínica inferior ao sufentanilo relativamente ao fentanilo, com dosagem repetida.

Antes do trabalho da actual requerente, não foram publicados dados de farmacocinética relativos ao sufentanilo sublingual em qualquer forma. Os dados de farmacocinética para a distribuição transmucosal ocular e intranasal do sufentanilo têm sido publicados com base em estudos em cães e humanos. Farnsworth et al. (Anesth Analg, 1998, 86:138-140), descreveram a absorção transmucosal ocular e toxicidade do sufentanilo em cães, onde foram administradas 50 mcg de sufentanilo durante um período de 2,5 minutos na conjuntiva de cinco cães anestesiados. O $T_{máx}$ ocorreu aos 5 min com um $C_{máx}$ de 0,81 ng/mL e um $t_{1/2}$ de, aproximadamente, 18 minutos. Um relatório de um estudo de administração intranasal e intravenosa de 15 mcg de sufentanilo em 16 humanos, proporcionou uma comparação de perfis farmacocinéticos, onde o sufentanilo intranasal foi distribuído via 3 gotas em cada narina com 2,5 mcg/gota. O sufentanilo intranasal apresenta uma biodisponibilidade de 78% baseada num

AUC de 0 - 120 minutos, em comparação com a distribuição intravenosa. A distribuição intranasal resultou num $T_{\text{máx}}$ de 10 minutos com uma $C_{\text{máx}}$ de 0,08 ng/mL. O $t_{1/2}$ foi, aproximadamente, 80 minutos. Ver, Helmers et al., Can J Anaesth. 6:494-497, 1989. Um terceiro estudo em doentes pediátricos descreve a dosagem intranasal pré-operatória em 15 crianças com 2 mcg/kg de sufentanilo via gotas nasais e com níveis plasmáticos de sufentanilo determinados a partir dos 15 minutos, a qual foi demasiado tarde para obter o $T_{\text{máx}}$. Com base na extrapolação dos dados, a $C_{\text{máx}}$ foi, aproximadamente, 0,3 ng/mL e o $t_{1/2}$ foi, aproximadamente, 75 minutos (Haynes et al., Can J Anaesth. 40(3):286, 1993).

Formas de Dosagem de Sufentanilo

O agente activo nas formas de dosagem reivindicadas é o sufentanilo, sozinho ou em combinação com um semelhante de sufentanilo, tais como o alfentanilo, fentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo ou mirfentanilo. Numa forma de realização preferida, o sufentanilo sozinho é o agente activo. O sufentanilo pode ser proporcionado nas formas de dosagem reivindicadas em qualquer das várias formulações O sufentanilo pode ser proporcionado como citrato de sufentanilo, base de sufentanilo ou uma sua combinação.

Uma forma de dosagem de fármaco de sufentanilo pode conter cerca de 0,25 a cerca de 200 mcg de sufentanilo por forma de dosagem para distribuição sublingual. Num exemplo de forma de realização, cada forma de dosagem contém desde cerca de 0,25 a cerca de 200 mcg de sufentanilo, sozinho ou em combinação com um ou mais de outros agentes terapêuticos ou fármacos.

Exemplos de formas de dosagem de fármacos, para administração a crianças (doentes pediátricos), podem conter desde cerca de 0,25 a cerca de 120 mcg de sufentanilo por forma de dosagem. Por exemplo, uma forma de dosagem para administração a crianças pode conter cerca de 0,25, 0,5, 1, 2,5, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 40, 60 ou 120 mcg de sufentanilo para distribuição por via transmucosa oral. Passa-se que para doentes pediátricos, um exemplo de uma gama de doses é de, pelo menos, cerca de 0,02 mcg/kg a cerca de 0,5 mcg/kg, com uma gama preferida de cerca de 0,05 a cerca de 0,3 mcg/kg.

Exemplos de formas de dosagem de fármaco para administração a adultos contêm cerca de 2,5 a cerca de 200 mcg de sufentanilo por forma de dosagem. Por exemplo, uma forma de dosagem de fármaco para administração a adultos pode conter cerca de 2,5, 3, 5, 7,5, 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 180 ou 200 mcg ou mais de sufentanilo para distribuição por via transmucosa oral.

De um modo preferido, uma forma de dosagem contendo sufentanilo compreende desde cerca de 5 a cerca de 100 microgramas (mcg) de sufentanilo, e. g., 5 mcg, 10 mcg, 15 mcg, 20 mcg, 30 mcg, 40 mcg, 50 mcg, 60 mcg, 70 mcg, 80 mcg ou 100 mcg de sufentanilo.

Como será entendido pelos especialistas na técnica, a dose estará no limite inferior da gama para crianças e no limite mais superior da gama para adultos, dependendo do peso corporal, em particular, quando administrada a longo termo em adultos tolerantes a opióides. Antes do trabalho da actual requerente, não tinham ainda sido descritas formas de dosagem contendo

sufentanilo de pequeno volume para distribuição de fármaco oral transmucosal.

Em várias formas de realização, as formas de dosagem reivindicadas proporcionam um alívio eficaz da dor em todos os tipos de doentes incluindo crianças, adultos de todas as idades que são tolerantes a opióides ou que nunca foram tratados com opióides e mamíferos não humanos. A invenção encontra utilidade em ambos os grupos de doentes internos e externos e no campo.

Congéneres do Sufentanilo

Congéneres do sufentanilo encontram utilização nas composições, métodos e sistemas aqui descritos, exemplos dos quais incluem alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo ou mirfentanilo.

Em certas formas de realização, a forma de dosagem compreende, pelo menos, 0,005% a 99,9% em peso de alfentanilo, lofentanilo, carfentanilo, remifentanilo, trefentanilo ou mirfentanilo. A percentagem de ingrediente(s) activo(s) irá variar dependendo do tamanho da forma de dosagem e natureza do(s) ingrediente(s) activo(s), optimizados para obter uma distribuição máxima através da via oral mucosal. Em alguns aspectos da invenção, pode estar incluído mais do que um ingrediente activo, numa forma de dosagem simples.

V. Tratamento Da Dor.

Utilizando os métodos de tratamento actuais, o controlo da dor é tentado utilizando várias intervenções que geralmente incluem: analgesia controlada pelo doente (PCA), infusão epidural contínua (CEI), outros tipos de controlo de dor aguda, controlo da dor nos cuidados paliativos e controlo da dor do doente quando precisa de cuidados de saúde em casa. Estes métodos vão de encontro a vários níveis de sucesso relativamente à duração do controlo, facilidade de tratamento e segurança *versus* efeitos secundários.

A necessidade de tratamento rápido da dor aguda ocorre em muitas situações clínicas diferentes, incluindo recuperação de pós-operatório, artrite reumatóide, síndrome de pós laminectomia, cancro em fase terminal, (i. e., dor temporária), etc. Em pós-operatório, por exemplo, os doentes sofrem de dor grave durante os primeiros dias seguidos por dias de níveis ligeiros a moderados de dor.

O analgésico mais comum, utilizado para tratar dor pós-operatório moderada a grave, é a morfina IV. Esta é distribuída numa base de "necessidade" ao doente, por uma enfermeira, através de uma injeção IV ou, normalmente, uma seringa de morfina é colocada numa bomba PCA e o doente administra ele próprio o opióide pressionando um botão que tem uma característica de bloqueio. Outros opióides, tais como hidromorfona e fentanilo podem também ser administrados desta forma.

O tratamento da dor aguda é também necessário para doentes numa condição de doentes externos. Por exemplo, muitos doentes

sofrem de dor crónica e necessitam da utilização de opióides numa base semanal ou diária para tratar a sua dor. Embora possam ter preparações orais ou transdérmicas de opióides de longa acção, para tratar os seus níveis de dor subjacente crónica, muitas vezes necessitam de opióides potentes de acção curta para tratar os seus níveis de dor temporária grave.

O tratamento da dor aguda é também necessário "no campo", sob condições altamente sub-óptimas. Os paramédicos ou médicos militares são muitas vezes requisitados para tratar a dor aguda grave em situações não estéreis, onde as agulhas utilizadas para administração IV ou IM podem resultar em pedaços de agulha não pretendidos, risco de infecção, etc. Os comprimidos orais de opióides levam, muitas vezes, 60 minutos a proporcionar o alívio, o que é demasiado tempo para alguém com dor grave.

Em várias instalações clínicas, existe uma necessidade evidente de meios melhorados de administração de um fármaco que produza um alívio eficaz da dor de um modo que é titulável, seguro e conveniente e não evasivo que proporcione um alívio da dor temporária grave, aguda ou intermitente durante um período de tempo apropriado.

As composições, métodos e sistemas reivindicados assentam na administração de formas de dosagem compreendendo uma substância farmacologicamente activa, tal como o sufentanilo que é eficaz para o tratamento da dor aguda (*i. e.*, dor do pós-operatório), dor intermitente ou dor temporária, utilizando um dispositivo de distribuição que inclui características, tais como bloqueio, um meio para a identificação do utilizador antes da administração do fármaco e um meio para proteger as formas de dosagem armazenadas no dispositivo de distribuição. Os métodos e

sistemas reivindicados proporcionam, deste modo, vantagens significativas relativamente às modalidades de tratamento disponíveis actualmente em termos de segurança e eficácia.

VI. Estudos Humanos In Vivo

São aqui proporcionados dados farmacocinéticos obtidos em humanos, baseados em estudos onde o sufentanilo foi administrado através da via sublingual, utilizando as formas de dosagem de pequeno volume reivindicadas.

Foram efectuados dois estudos clínicos em humanos utilizando voluntários humanos saudáveis. O primeiro estudo que é descrito em detalhe no Exemplo 1, foi efectuado com 12 indivíduos (6 homens e 6 mulheres) utilizando formas de dosagem de sufentanilo sublingual de erosão lenta contendo 2,5 mcg, 5 mcg ou 10 mcg de base de sufentanilo correspondendo a 3,7 mcg, 7,5 mcg ou 15 mcg de citrato de sufentanilo, respectivamente, em comparação com uma infusão IV de 10 minutos de 5 mcg de sufentanilo ou 4 doses repetidas de uma forma de dosagem de sufentanilo sublingual de erosão lenta contendo 5 mcg de sufentanilo, administradas em intervalos de 10 minutos (Tabela 1). O segundo estudo, que é descrito em detalhe no Exemplo 2, foi efectuado com 11 indivíduos, utilizando formas de dosagem de sufentanilo sublingual de erosão mais rápida contendo quer 10 mcg ou 80 mcg de base de sufentanilo, correspondendo a 15 mcg ou 120 mcg de citrato de sufentanilo, respectivamente, em comparação com uma infusão IV de 10 minutos de 10 mcg de sufentanilo ou uma infusão IV de 20 minutos de 50 mcg de sufentanilo, uma dose sublingual de 5 mcg de solução de sufentanilo ou 4 administrações repetidas de formas de dosagem

de sufentanilo sublingual de erosão rápida contendo 10 mcg de sufentanilo administradas em intervalos de 20 minutos (Tabela 2). Todos os excipientes foram “farmaceuticamente aceitáveis” (inactivos) e têm estatuto GRAS ou “geralmente reconhecido como seguros”.

As formas de dosagem de sufentanilo destinadas para utilização sublingual foram comparadas ao sufentanilo IV, administrado através de um cateter IV como uma infusão contínua. As amostras de plasma foram retiradas de um cateter IV diferente numa localização afastada. O ensaio demonstrou boa precisão e exactidão diários nas amostras de controlo de qualidade de concentração elevada, média e baixa.

As formas de dosagem para o primeiro estudo sofreram erosão durante um período de 15-25 minutos em todos os indivíduos e são aqui designadas como de “erosão lenta”. As formas de dosagem para o segundo estudo sofreram erosão durante um período de 6-12 minutos em todos os indivíduos e são aqui designadas como de “erosão mais rápida”. Após colocação de cada forma de dosagem do sufentanilo na cavidade sublingual dos voluntários saudáveis, foi obtido um perfil farmacocinético acentuadamente consistente. A biodisponibilidade do sufentanilo administrado utilizando formas de dosagem sublinguais de pequeno volume, quando comparada com a administração IV para administrações simples e múltiplas foi elevada e variou desde 60,9% (dose de 10 mcg; erosão mais rápida) a 97,2% (4 doses x 5 mcg (erosão lenta)). A biodisponibilidade do sufentanilo administrado utilizando formas de dosagem sublinguais de pequeno volume é superior à dos produtos com fentanilo, Actiq e Fentora (47% e 65%, respectivamente - folheto informativo do Fentora). De um modo importante, a biodisponibilidade está associada à consistência

do fármaco total administrado ao doente. Por exemplo, a área de fármaco plasmático sob a curva (AUC 0-infinito) para formas de dosagem de sufentanilo de 10 mcg foi de $0,0705 \pm 0,0194$ h*ng/mL (média + desvio padrão (SD)). Este SD é de apenas 27,5% da AUC total. O coeficiente de variação (CV) é um termo que descrever a percentagem de SD da média. O coeficiente de variação para os produtos de fentanilo, Fentora (AUC é de 45%) e Actiq (AUC é de 41%; folheto informativo do Fentora), enquanto o coeficiente de variação perto da biodisponibilidade do sufentanilo administrado utilizando formas de dosagem sublinguais de pequeno volume, é inferior a 40%. Deste modo, a dose total distribuída ao indivíduo não está apenas mais biodisponível para as formas de dosagem de sufentanilo como também é mais consistente.

Embora esta biodisponibilidade elevada possa ser devida a vários factores incluindo, mas não limitados ao tempo de erosão, é provável que a ausência da saliva produzida pelo tamanho pequeno das formas de dosagem limite a deglutição do fármaco e evite a biodisponibilidade reduzida típica da absorção de fármaco através da via GI. Ambos os folhetos informativos do Fentora e Actiq reivindicam que, pelo menos, 50% e 75% da dose de fármaco, respectivamente, são deglutidos através da saliva e ambos exibem biodisponibilidade inferior relativamente às formas de dosagem reivindicadas.

As formas de dosagem utilizadas nos ensaios clínicos têm um volume de, aproximadamente, 5 microlitros (massa de 5,5-5,85 mg), uma fracção pequena do tamanho das pastilhas Actiq ou Fentora. Deste modo, menos de 25% do fármaco é deglutido, o que é uma percentagem muito inferior relativamente à que é deglutida com a Fentora ou Actiq.

As formas de dosagem sublinguais de sufentanilo são também superiores em termos de níveis de fármaco no plasma consistentes mesmo pouco depois da administração. A $C_{máx}$ obtida com a forma de dosagem de sufentanilo de 10 mcg foi de $27,5 + 7,7$ pg/mL. O coeficiente de variação da $C_{máx}$ é, assim, apenas 28%. A $C_{máx}$ para Fentora e Actiq sofrem de variabilidade da absorção de fármaco pelo GI. A Fentora regista uma $C_{máx}$ de $1,02 + 0,42$ ng/mL, deste modo, o coeficiente de variação da $C_{máx}$ é de 41%. A gama dos coeficientes de variação para as várias doses de Fentora é de 41% a 56% (folheto informativo). O coeficiente da variação de $C_{máx}$ de Actiq é referido como sendo 33% (folheto informativo do Fentora).

Para além da biodisponibilidade superior e consistente nas concentrações plasmáticas, o $T_{máx}$ para as formas de dosagem do sufentanilo de 10 mcg foi de $40,8 + 13,2$ minutos (gama de 19,8-60 minutos). O $T_{máx}$ médio referido para o Fentora é de 46,8 com uma gama de 20-240 minutos. O $T_{máx}$ para o Actiq é de 90,8 minutos, gama 35-240 minutos (folheto informativo do Fentora). Deste modo, a consistência no início da analgesia para as formas de dosagem do sufentanilo é acentuadamente melhor do que a do Fentora e Actiq.

Além disso, os valores de $T_{máx}$ obtidos após administração sublingual repetida das formas de dosagem do sufentanilo reivindicadas, foram significativamente mais curtos do que os observados após administração de uma forma de dosagem única de sufentanilo sublingual. De um modo mais notório, o $T_{máx}$ obtido com dosagem repetida de 10 µg (4×10 µg) de formas de dosagem de sufentanilo (erosão rápida) ocorreu 24,6 minutos após a dose anterior (quarta). O coeficiente de variação perto do $T_{máx}$ foi apenas de 18%, indicando um $T_{máx}$ previsível e muito consistente

com a administração sublingual repetida das formas de dosagem de sufentanilo reivindicadas.

A linearidade dos níveis de sufentanilo no plasma após administração sublingual das formas de dosagem do sufentanilo reivindicadas foi consistente a partir da dose de 2,5 mcg até à dose de 80 mcg.

Apesar de ainda em desenvolvimento, os dados publicados permitem a comparação dos dados da farmacocinética do sufentanilo aqui proporcionados com os do Rapinilo, uma pastilha de fentanilo sublingual de dissolução rápida. O coeficiente de variação perto da AUC para todas as três doses de sufentanilo aqui exemplificadas (2, 5 e 10 mcg) foi em média de 28,6%, demonstrando que o baixo coeficiente de variação observado não é dependente da dose. Em contraste, a biodisponibilidade publicada para um produto de fentanilo sublingual, o Rapinilo, é aproximadamente, de 70% (Bredenberg, New Concepts in Administration of Drugs in Tablet Form, Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala, 2003). O coeficiente de variação da AUC (0-infinito) para gamas de Rapinilo de 25-42% é dependente da dose.

Além disso, o coeficiente de variação da $C_{\text{máx}}$ para o Rapinilo varia desde 34 - 58%, dependendo da dose. Como mostrado pelos dados aqui apresentados, a administração da forma de dosagem de 10 mcg resultou numa $C_{\text{máx}}$ com um coeficiente de variação de apenas 28% e o coeficiente de variação médio da $C_{\text{máx}}$ para as doses de 2, 5 e 10 mcg foi 29,4%, indicando variabilidade mínima dependendo da dose. De um modo semelhante, o coeficiente de variação para o $T_{\text{máx}}$ com Rapinilo varia desde 43 - 54%, dependendo da dose, enquanto para estas formas de dosagem do

sufentanilo, este coeficiente de variação para o $T_{máx}$ tem como média apenas 29% para todas as forças de dosagem. Este início de acção consistente alcançado com as formas de dosagem de sufentanilo sublingual permite uma janela de redosagem mais segura quando comparada com qualquer dos três fármacos de comparação, uma vez que os níveis plasmáticos aumentados são mantidos durante um período mais curto.

Adicionalmente, tais como com a Fentora e Actiq, o Rapinilo demonstra um tempo de meia vida de eliminação no plasma mais longo (5,4 - 6,3 horas, dependendo da dose) do que as formas de dosagem do sufentanilo reivindicadas. O tempo de meia vida de eliminação no plasma, das formas de dosagem de sufentanilo, variam de 1,5 - 2 horas, após uma administração por via transmucosa oral individual em humanos (Tabela 2), o que permite uma maior capacidade de titulação e evita a sobredosagem. Como será entendido pelos especialistas na técnica, o tempo de meia vida aqui descrito para as formas de dosagem exemplificadas pode ser ajustado por modificação do componente e quantidades relativas dos excipientes na formulação utilizada para preparar uma determinada forma de dosagem. A capacidade para titular para níveis plasmáticos superiores por administração de doses repetidas das formas de dosagem de sufentanilo sublingual foi também testada neste estudo humano.

Os métodos e sistemas aqui descritos são pensados para trabalhar de um modo eficaz no ambiente único da cavidade oral, proporcionando níveis superiores de absorção do fármaco e alívio da dor relativamente aos sistemas disponíveis actualmente. Os métodos e sistemas reivindicados são concebidos para evitar os níveis plasmáticos de pico elevado da administração intravenosa ao entrar na circulação via a mucosa sublingual.

Os métodos e sistemas reivindicados proporcionam também um controlo independente de bioadesão, desintegração (erosão) da forma de dosagem e libertação de fármaco ao longo do tempo, em conjunto com a administração, utilizando um dispositivo para proporcionar um perfil de distribuição seguro. As formas de dosagem sublinguais administradas por dispositivos proporcionam doses individuais repetidas que incluem uma quantidade definida do agente activo (e. g., sufentanilo), permitindo assim que o doente ou prestador de cuidados de saúde titule com precisão a quantidade de fármaco distribuída e ajuste a quantidade, consoante apropriado, de um modo seguro e eficaz. A característica de bloqueio do dispositivo de distribuição contribui para a segurança do perfil de distribuição do fármaco.

Além disso, o tratamento com as composições, métodos e sistemas reivindicados, proporciona uma segurança melhorada ao minimizar os efeitos secundários potencialmente prejudiciais dos picos e depressões nas farmacocinéticas do fármaco no plasma, que são típicos dos medicamentos ou sistemas disponíveis actualmente para o tratamento da dor.

As vantagens das formas de dosagem sublinguais reivindicadas relativamente às várias formas líquidas para a administração sublingual ou intranasal incluem libertação local do fármaco a partir da forma de dosagem ao longo do tempo com deglutição mínima do fármaco líquido através da via GI/nasal ou oral.

Devido ao tamanho pequeno das formas de dosagem oral transmucosal, é possível a colocação repetida na cavidade sublingual ao longo do tempo. A produção mínima de saliva e desconforto físico mínimo ocorre devido ao tamanho pequeno, o que permite a dosagem repetida durante dias a semanas até meses.

Dado o perfil lipídico da cavidade sublingual, a via sublingual permite também uma libertação mais lenta no plasma para determinados fármacos, tal como sufentanilo que pode ser devido à utilização de um efeito de “depósito” que estabiliza também os níveis plasmáticos em comparação com a distribuição bucal.

As formas de dosagem transmucosal oral são preparadas para se ajustarem, de um modo confortável, sob a língua de modo a que a forma de fármaco sofra erosão, de um modo suficientemente lento para evitar os níveis plasmáticos máximos imediatos seguidos por uma redução acentuada observada nas formulações da técnica anterior, tal como descrito na Patente US. N° 6759059 (Rapinilo), em que o fentanilo foi administrado via comprimidos contendo 400 mcg de fentanilo que resultam num nível plasmático máximo de 2,5 ng/mL seguido por uma redução imediata no nível plasmático. Os Fentora (comprimidos bucais de fentanilo) sofrem também da falta de uma fase constante, mas em vez disso têm um aumento acentuado até à $C_{máx}$ seguido por uma redução significativa nos níveis plasmáticos (folheto informativo de Fentora).

VII. Utilidade Das Formas De Dosagem Transmucosal Oral De Pequeno Volume.

As formas de dosagem, métodos e sistemas reivindicados, são úteis na distribuição do sufentanilo através da via oral transmucosal, e. g., sublingual, de tratamento da dor. As formas de dosagem transmucosais orais de pequeno volume, proporcionam uma biodisponibilidade elevada, variabilidade reduzida em $T_{máx}$, baixa variabilidade na $C_{máx}$ e baixa variabilidade na AUC. As

formas de dosagem proporcionam também níveis plasmáticos prolongados, dentro da janela terapêutica.

Mais especificamente, as formas de dosagem, métodos e sistemas reivindicados proporcionam a vantagem de:

(a) existir uma relação linear entre os níveis plasmáticos de sufentanilo num indivíduo após administração das formas de dosagem de sufentanilo reivindicadas e a quantidade do sufentanilo na forma de dosagem;

(b) uma administração sublingual simples a um indivíduo das formas de dosagem de sufentanilo reivindicadas resultar numa AUC_{inf} com um coeficiente de variação inferior a 40%;

(c) uma administração individual ou repetida das formas de dosagem do sufentanilo reivindicadas a um indivíduo, resultar num $T_{máx}$ com um coeficiente de variação inferior a 40%;

(d) administração sublingual repetida das formas de dosagem de sufentanilo reivindicadas a um indivíduo resultar numa biodisponibilidade que é superior à biodisponibilidade após uma administração sublingual individual ao referido indivíduo;

(e) a diferença entre o $T_{máx}$ após a administração sublingual repetida das formas de dosagem de sufentanilo reivindicadas e o tempo da administração sublingual

prévia ser mais curta do que o $T_{\text{máx}}$ após uma administração sublingual individual a um indivíduo;

(f) existir uma relação linear entre a $C_{\text{máx}}$ e a quantidade de sufentanilo na forma de dosagem;

(g) existir uma relação linear entre a AUC_{mf} e a quantidade de sufentanilo na forma de dosagem; e

(h) a concentração de sufentanilo estável prevista mais elevada, após administrações múltiplas de formas de dosagem de sufentanilo sublinguais de 10 ou 15 mcg ser previsível, permitindo uma determinação precisa dos tempos de bloqueio seguros e, deste modo, tratamento seguro e eficaz da dor.

Num exemplo da forma de realização aqui descrita em detalhe, as formas de dosagem são úteis no tratamento de um indivíduo que sofre de dor que pode estar associada com qualquer das várias etiologias identificáveis ou não identificáveis. Nesta forma de realização, as formas de dosagem são úteis na supressão ou abrandamento da dor. O termo “tratamento” ou “regulação” da dor é aqui utilizado para descrever, geralmente, a regressão, supressão ou regulação da dor de modo a deixar o indivíduo mais confortável, como determinado, por exemplo, pela intensidade da dor.

A invenção encontra utilidade no tratamento de doentes que nunca foram tratados com opióides e doentes tolerantes a opióides.

As formas de dosagem são úteis particular no tratamento da dor aguda, tal como dor de pós-operatório, bem como outras dores, tal como "no campo" i. e., sob condições altamente sub-óptimas.

É muitas vezes exigido aos paramédicos ou médicos militares que tratem da dor aguda grave ou outras lesões ou patologias em situações não estéreis, onde as agulhas para administração IV ou IM podem resultar picadas e agulha não intencionais, risco de infecção, etc. Os comprimidos de opióides orais levam, geralmente, 60 minutos a proporcionar alívio o que é muito tempo para alguém que está com uma dor grave. As formas de dosagem reivindicadas são úteis em suprimir esta necessidade.

Quando as formas de dosagem são utilizadas para o tratamento da dor, os métodos e sistemas reivindicados são úteis na administração dos fármacos a populações pediátricas e adultas e no tratamento de mamíferos humanos e não humanos, bem como em populações com tolerância a opióides e naíves a opióides.

A aplicação dos métodos e sistemas reivindicados não está limitada a qualquer indicação terapêutica particular. Como tal, as formas de dosagem reivindicadas são úteis na administração do sufentanilo a indivíduos pediátricos e adultos no tratamento de mamíferos humanos e não humanos.

As formas de dosagem são úteis nas aplicações pediátricas, uma vez que a natureza confortável e segura da forma de dosagem permite às crianças aceitarem rapidamente este modo de terapia e irão distribuir fiavelmente o fármaco transmucosalmente. Os exemplos específicos incluem, mas não estão limitados a tratamento da dor aguda pediátrica quando não está disponível ou

é inconveniente o acesso IV, tratamento da asma pediátrica quando a criança não é capaz de utilizar eficazmente a administração via inalação, tratamento da náusea quando a criança não consegue ou não irá deglutir um comprimido, a sedação pré-operatória quando uma criança é NPO (não é permitida a ingestão oral) ou é necessário um início mais rápido.

As formas de dosagem são úteis em aplicações veterinárias. Exemplos específicos incluem, mas não estão limitados a qualquer tratamento de uma patologia aguda para a qual não está rapidamente disponível ou é inconveniente a administração IV, tais como alívio da dor, alívio da ansiedade/stress, sedação pré-operatória, etc.

VIII. Dispositivos de Distribuição

São proporcionados dispositivos e sistemas de distribuição para administração por via transmucosa oral das formas de dosagem de fármaco de pequeno volume. Os dispositivos de distribuição são manuais e portáteis e compreendem um reservatório com uma extremidade de distribuição que, tipicamente, tem uma probóscide com um revestimento que proporciona um meio de bloqueio ou retardamento da entrada de saliva e/ou controlo da humidade. Os dispositivos de distribuição proporcionam também características de segurança, tais como meios de bloqueio e um meio para a identificação do utilizador.

Os dispositivos, métodos e sistemas de distribuição reivindicados, compreendem distribuição de formas de dosagem de pequeno volume para a mucosa oral. A invenção não está limitada

aos dispositivos, sistemas, metodologia e formas de dosagem específicas, aqui descritos em detalhe, uma vez que estas podem, com certeza variar. É também para ser entendido que a terminologia aqui utilizada tem apenas o objectivo de descrever as formas de realização particulares e não tem como intenção limitar o âmbito da presente invenção.

Bloqueio/Retardamento da Entrada de Saliva e Humidade

Nalgumas formas de realização, os dispositivos de distribuição reivindicados compreendem meios para minimizar ou eliminar a entrada de saliva e humidade no dispositivo de distribuição: (1) para evitar molhar as formas de dosagem no seu interior; (2) para isolar qualquer saliva que entre no dispositivo de distribuição de modo a que as formas de dosagem no seu interior permaneçam secas; (3) para absorver ou adsorver qualquer saliva que entre no dispositivo de distribuição, de um modo que as formas de dosagem permaneçam secas; (4) para bloquear a entrada de saliva e humidade no dispositivo de modo a proteger as formas de dosagem da humidade da fase líquida e de vapor ou (5) qualquer combinação destes.

O dispositivo de distribuição pode ter meios para prevenir e/ou controlar a entrada de humidade devido às condições ambientais no exterior do dispositivo.

Os meios para minimizar ou eliminar a entrada de saliva ou prevenir a entrada de outra humidade para o dispositivo de distribuição incluem, mas não estão limitados a um ou mais selantes flexíveis ou rígidos, uma ou mais toalhetas de limpeza flexíveis ou rígidas, utilização de um ou mais componentes de

material absorvente, tais como um excicante ou almofada, uma porta ou trinco que é manualmente ou automaticamente aberto e fechado, sistemas de distribuição de fase múltipla, uma pressão de ar e fluxo de ar positivo, ou uma abertura de ar ou distância específica ou barreira/cobertura mantida entre o orifício de distribuição da forma de dosagem e os tecidos da membrana mucosa dentro da boca que pode transportar a saliva. A cobertura limita a capacidade da língua ou mucosa oral para contactar com a área de distribuição da forma de dosagem, controlando assim o contacto e entrada de saliva. Inibindo ou eliminando a "humidade" no interior da cobertura e sobre a superfície da válvula/selo, a forma de dosagem é distribuída sem ocorrer adesão entre a forma de dosagem e a cobertura ou válvula/selo.

Para proteger as formas de dosagem do fármaco da exposição à humidade, da humidade, entrada de saliva ou exposição accidental a outros líquidos baseados em água, o dispositivo de distribuição e o recipiente ou cartucho que aloja as formas de dosagem dentro do dispositivo contém um excicante.

Meios para impedir ou, de outro modo, isolar a saliva ou humidade de entrar no dispositivo incluem, mas não estão limitados a um material ou componente de absorção hidrofílico, um material ou componente absorvente ou adsorvente, um material ou componente excicante, uma marca ou canal separado para recolher a humidade, um canal em separado para encaminhar a humidade para os absorventes ou adsorventes ou qualquer combinação destes materiais ou componentes.

Um excicante é um absorvente, na forma de um sólido, líquido ou gel que tem uma afinidade para a água e absorve ou adsorve a

humidade circundante, controlado assim a humidade no ambiente proporcionado. Pode ser utilizado qualquer excicante comercial. Os excicantes comerciais têm a forma, tipicamente, de sedimentos, latas, embalagens, cápsulas, pós, materiais sólidos, papéis, placas, comprimidos, emplastos adesivos e filmes e podem ser formados para aplicações específicas, incluindo plásticos moldáveis para injeção. Existem muitos tipos de excicantes sólidos, incluindo sílica gel (silicato de sódio, que é um sólido, não um gel), alumínio-silicato, alumina activada, zeólito, peneiros moleculares, argila montmorillonite, óxido de cálcio e sulfato de cálcio ou outros, qualquer dos quais pode ser utilizado nos dispositivos de distribuição reivindicados. Os excicantes diferentes têm afinidades diferentes relativamente à humidade ou outras substâncias, bem como as diferentes capacidades e taxas de absorção ou adsorção. Também, tipos diferentes de excicantes ficaram em equilíbrio a humidades relativas diferentes nas suas áreas circundantes imediatas. Como um meio para proteger as formas de dosagem e as porções internas dos dispositivos de distribuição, podem ser empregues, um ou mais excicantes na probóscide; na ou adjacente à forma de dosagem; na ou adjacente à via de distribuição; na ou adjacente à forma de dosagem, depósito ou cartucho dos comprimidos; no ou adjacente a outros componentes do dispositivo de distribuição; formado como um componente moldado para injeção do dispositivo de distribuição; um excicante comprimido que é comprimido na localização; ou excicante em qualquer outra localização dentro ou fora do dispositivo.

Numa forma de realização preferida, o excicante move-se rapidamente para a cavidade do lado do cartucho. Existem buracos na cavidade do excicante que o ligam ao lote da forma de

dosagem, expondo as formas de dosagem ao excicante e mantendo-as secas.

Os dispositivos de distribuição reivindicados contam com válvulas, almofadas, selantes, a posição de descanso do êmbolo, esquema do probóscide e uma cobertura para minimizar ou eliminar a entrada de saliva ou humidade para o interior do dispositivo de distribuição durante a administração da forma de dosagem.

As válvulas para utilização nos dispositivos reivindicados são, tipicamente, válvulas do tipo cúpula/trocar que proporcionam uma força de selagem suficiente para impedir a entrada da saliva e/ou humidade no dispositivo e servem para minimizar ou eliminar a entrada de saliva ou humidade ao fechar distalmente o orifício durante a distribuição e após uma forma de dosagem ter sido distribuída.

As almofadas para utilização nos dispositivos reivindicados têm várias geometrias que auxiliam no contacto ou comunicação com o êmbolo de modo a remover o líquido da superfície do êmbolo. Tais almofadas contêm, tipicamente, propriedades hidrofílicas e servem para minimizar ou eliminar a entrada de saliva ou humidade por transporte do líquido para longe da calha e êmbolo.

Os selantes e toalhetes absorventes para utilização nos dispositivos reivindicados são concebidos para manter uma selagem uniforme à volta de uma forma de dosagem do fármaco e um êmbolo durante a distribuição e são caracterizados pelos materiais flexíveis que conferem uma selagem à volta da forma de dosagem e êmbolo e servem para minimizar ou eliminar a entrada da saliva ou humidade por selagem e limpeza do orifício e êmbolo antes, durante e depois da distribuição.

A posição de descanso do êmbolo nos dispositivos reivindicados é caracterizada pelo posicionamento do êmbolo numa localização intermediária distal à saída do cartucho e próxima ao orifício de distribuição distal e serve para minimizar ou eliminar a entrada de saliva e humidade ao permitir que o êmbolo permaneça numa localização que contém um excicante, absorventes ou canais que secam o êmbolo enquanto em descanso entre distribuições de dosagens.

O esquema da probóscide utilizada nos dispositivos reivindicados é caracterizada por uma forma de dispositivo distal, tipicamente em forma de S que auxilia na utilização do dispositivo e/ou colocação da extremidade na mucosa oral do indivíduo. A forma tem, tipicamente, curvas, ângulos e geometrias que possibilitam uma utilização correcta do dispositivo e a colocação da forma de dosagem na mucosa oral do indivíduo, e. g., no espaço sublingual.

O revestimento dos dispositivos reivindicados tem uma geometria que forma uma barreira entre o dispositivo e a mucosa oral e a língua, um auxílio para a distribuição da forma de dosagem e um interior que é hidrofóbico ou hidrofílico e serve para minimizar ou eliminar a entrada de saliva ou humidade ao criar uma barreira ao contacto da mucosa oral com a área da válvula e forma de dosagem, auxiliando na distribuição da forma de dosagem e desencorajando a aderência da forma de dosagem à cobertura. O revestimento pode ter uma superfície interior arredondada ou outras geometrias para reduzir a adesão da forma de dosagem à cobertura. O revestimento limita a capacidade da língua ou mucosa oral de contactar com a área de distribuição da

forma de dosagem, controlando assim o contacto e entrada da saliva.

As Fig. 11A-E proporcionam representações esquemáticas de vários aspectos de uma forma de realização de um dispositivo de distribuição de fármaco construído para suportar várias formas de dosagem para distribuição por via transmucosa oral. A Fig. 11A é uma representação esquemática de um dispositivo **11** de distribuição totalmente montado ou de peça **11** única da invenção. Na Fig. 11B, o dispositivo **11** de distribuição inclui uma cabeça **13** reutilizável e um corpo **15** descartável; na Fig. 11C, o dispositivo **11** de distribuição inclui também um cartucho **17** na Fig. 11D, o dispositivo **11** de distribuição inclui uma válvula **33**, uma probóscide **31**, um botão **19** de trinco, um conjunto de componentes que produzem **25** energia, um eixo **21** de fecho e um botão **23** de distribuição; e Fig. 11E é uma representação esquemática de um dispositivo **11** de distribuição totalmente montado e completo.

A Fig. 12 proporciona uma representação esquemática de um exemplo de dispositivo de distribuição em que a extremidade de distribuição compreende um revestimento **29** com um ou mais de: uma válvula **37** de limpeza/selagem, uma almofada **39** absorvente, um canal de comunicação de humidade/câmara de secagem de fármaco **43**, excicante no canal **45**, um cartucho **17** contendo as formas de dosagem **67** e excicante no cartucho **47**.

As Fig. 13A e 13B são representações esquemáticas de um exemplo de geometria para uma extremidade de distribuição que previne o contacto de um ou mais selantes **33**, **35** com a superfície molhada ou humidade da mucosa oral através de um revestimento **29**.

As Fig. 14A - D são uma representação esquemática de um exemplo de probóscide **31** de um dispositivo **11** de distribuição em que a probóscide **31** compreende um revestimento **29**, uma válvula **33** para uma distribuição de uma forma de dosagem **67** e um impedimento/alívio **55** para a forma de dosagem **67**, a ser colocado contra a mucosa oral e não se mover quando o dispositivo **11** é retirado após distribuição.

Um meio para minimizar a entrada de saliva e humidade nos dispositivos reivindicados é importante para a preservação da integridade das formas de dosagem durante o armazenamento, e. g., antes de e entre administrações transmucosais orais.

Os dispositivos de distribuição reivindicados podem ser utilizados para administrar uma forma de dosagem de fármaco que é sensível à humidade. Nesses casos, um cartucho de forma de dosagem de fármaco serve para proteger a forma de dosagem de fármaco da humidade da fase líquida e de vapor, incluindo humidade, humidade líquida, saliva, mucos, etc. O cartucho pode ser cilíndrico, em forma de disco, helicoidal, rectilíneo, não ordenado ou pode ter a forma de qualquer montagem das formas de dosagem de fármaco que permitem ao dispositivo de distribuição de fármaco distribuí-las de um modo controlado. Para prevenir que as formas de dosagem de fármaco não utilizadas absorvam humidade ou, de outro modo, fiquem expostas à humidade antes da utilização, o cartucho pode proporcionar um meio para proteger as formas de dosagem de fármaco da exposição à humidade. Isto pode ser efectuado pela utilização de um cartucho que contém formas de dosagem de fármaco embaladas individualmente, seladas por uma película impermeável fina ou material impermeável, tal que quando uma forma de dosagem de fármaco é distribuída a partir do cartucho, a selagem protege as formas de dosagem

restantes, permanecendo intactas. Alternativamente, as formas de dosagem podem ser embaladas de tal forma dentro do cartucho que duas ou mais formas de dosagem sejam embaladas em conjunto em cada compartimento selado separado. Em algumas formas de realização, todas as formas de dosagem num cartucho podem ser embaladas em conjunto, num compartimento selado por película.

Um cartucho de fármaco que aloja formas de dosagem de pequeno volume dentro do dispositivo de distribuição pode ter um selo contra a humidade através de um septo, um selo ou válvula elastomérica, uma porta ou válvula com dobradiças numa calha de transferência, ou através de um selo contra outro componente do dispositivo de distribuição de fármaco quando carregado. Deste modo, um selo único que volta a ser selado pode ser aberto, independentemente ou através da passagem de uma dosagem para fora do cartucho. Assim que a forma de dosagem é distribuída do cartucho, o selo que voltou a ser selado no cartucho pode ser selado de novo para prevenir que a humidade ou outros contaminantes provoquem danos nas formas de dosagem restantes dentro do cartucho. O cartucho pode, também, ter um selo que não pode voltar a ser selado que é destruído quando é carregado no dispositivo de distribuição de fármaco ou após distribuição da primeira forma de dosagem do cartucho.

Noutras formas de realização, o cartucho contém um excicante ou outro material absorvente ou adsorvente para absorver ou adsorver a humidade que penetra no cartucho quer antes da utilização ou durante a utilização normal. Um cartucho para utilização num dispositivo de distribuição reivindicado pode conter qualquer combinação de formas de dosagem seladas individualmente, formas de dosagem seladas múltiplas, selos que podem voltar a selar, selos que não voltam a selar, excicantes,

absorventes ou adsorventes. Numa forma de realização, um cartucho para utilização no dispositivo de distribuição suporta formas de dosagem de fármaco suficientes para 1-5 dias de tratamento, e. g., 40 formas de dosagem ou formas de dosagem de fármaco suficientes para proporcionar 48 a 72 horas de tratamento.

Desenho do Êmbolo

As Fig. 15A - D proporcionam vários diagramas de fluxo para a utilização de um exemplo de um dispositivo de distribuição mostrando a logística do êmbolo, em que a Fig. 15A mostra a característica do CARTUCHO; a Fig. 15B mostra o fluxo lógico de calibração do dispositivo. Relativamente à Fig. 16, o êmbolo **51** é colocado na posição **65**, apanha o comprimido **69** de transporte na posição **63** e é depois colocado na posição **61**. Na posição **61**, o dispositivo sente a presença do comprimido **69** de transporte e/ou êmbolo **51**. Ao fazer isto, o dispositivo é calibrado e conhece a localização do comprimido **69** de transporte e/ou da extremidade do êmbolo **51**, independentemente das tolerâncias de montagem, variações no comprimento do êmbolo e condições da extremidade do êmbolo. Após esta calibração, o êmbolo **51** faz avançar o comprimido **69** de transporte da posição **61** para a posição **57**, onde o comprimido **69** de transporte é distribuído do dispositivo. Durante esta operação, o dispositivo é capaz de distinguir entre um comprimido **69** de transporte, um êmbolo **51**, e uma forma de dosagem de fármaco **67**. Esta diferenciação permite ao dispositivo confirmar que um cartucho não foi utilizado, porque um comprimido de transporte é a primeira coisa a ser distribuída de um novo cartucho durante a preparação do dispositivo. A característica que proporciona meios para

diferenciar entre o comprimido de transporte, êmbolo e forma de dosagem **67** pode ser óptica, física, RF, electrónica (resistência, capacitância ou outra) ou magnética. O avanço do êmbolo **51** da posição **65** para a posição **57** descrita acima, poderá ser contínuo ou intermitente e não é exigida uma paragem física na posição **61**. O êmbolo **51** retrai depois da posição **57** para a posição **59**, colocando o dispositivo **11** na posição certa, com o êmbolo **51** sob as restantes formas de dosagem **67**. Nesta posição, o êmbolo **51** impede que as formas de dosagem **67** caiam inadvertidamente do dispositivo **11**.

A Fig. 15C mostra o fluxo lógico do dispositivo de distribuição com referência à Fig. 16, após um comando de dose, o êmbolo **51** retrai-se da posição **59** até à posição **65**, permitindo que as formas de dosagem **67** avancem para as calhas do êmbolo. O êmbolo **51** avança depois da posição **65**, apanha uma forma de dosagem na posição **63** e, depois, distribui as formas de dosagem **67** do dispositivo **57** na posição. Entre as posições **63** e **57**, a presença de uma forma de dosagem **67** é localizada/confirmada na posição **61** através do sensor de posição. O êmbolo depois retrai da posição **57** para a posição **59**, colocando-o na posição certa com o êmbolo **51** debaixo das restantes formas de dosagem **67**. Nesta posição, o êmbolo **51** é deixado a secar antes de ser distribuída a próxima forma de dosagem **67**, bem como impedir que as formas de dosagem **67** caiam inadvertidamente do dispositivo **11**.

A Fig. 15D mostra o fluxo lógico da desmontagem do dispositivo. Após um comando de "desmontagem", o êmbolo **51** é movido da posição **65**. Isto permite a remoção de qualquer uma das restantes formas de dosagem **67** sem a interferência do êmbolo.

A Fig. 16 é uma representação esquemática de um exemplo de dispositivo de distribuição mostrando as fases de interacção êmbolo/forma de dosagem durante a utilização do dispositivo. Na Fig 16, são apresentados o êmbolo **51**, formas de dosagem **67**, comprimido **69** de transporte, mola **73** e sensor **71** de posição. Durante a utilização, o êmbolo **51** move-se entre as posições **57**, **59**, **61**, **63** e **65**, também apresentadas na Fig. 16 e depois mais em detalhe nas Fig. 15A-D.

Historial de Dosagem/Informação

Outras formas de realização do dispositivo incluem a capacidade de armazenar a informação do historial de utilização e a capacidade de transmitir tal informação. O dispositivo pode ser capaz de transferência de informação unidireccional (descarregamento) ou bidireccional. Por exemplo, pode ser efectuada uma troca de informação efectuando o descarregamento da informação armazenada para um computador através de uma interface física com com fios, tal como uma USB ou qualquer outra ligação de comunicação. Alternativamente, a informação pode ser comunicada por um sistema sem fios.

Noutra forma de realização, o dispositivo de distribuição tem uma característica de contagem de dose que monitoriza e armazena o historial da utilização do fármaco. Tal informação pode incluir informação do historial de utilização, por exemplo, o número de dosagens armazenadas e distribuídas e os tempos de distribuição.

Calibração

O dispositivo de distribuição pode ser capaz de auto-calibração do mecanismo de distribuição ou o dispositivo pode ser calibrado manualmente. Este processo pode utilizar um comprimido de transporte com uma característica ou características que o diferencia fisicamente de uma forma de dosagem de fármaco ou do êmbolo. Estas características podem ser planeadas de modo a que a precisão de calibração do dispositivo seja mais elevada do que a atingida utilizando uma forma de dosagem ou êmbolo. A característica de diferenciação pode ser física, óptica, de radiofrequência (RF), electrónica ou magnética.

Meios de Identificação do Utilizador

Num aspecto, o dispositivo de distribuição compreende meios de detecção para a identificação do utilizador, tal como um leitor de impressão digital, um leitor óptico de retina, um sistema de reconhecimento de voz, um sistema de reconhecimento de face, um sistema de reconhecimento de impressão dentária, um sistema de reconhecimento visual ou um leitor de ADN. O dispositivo de distribuição pode utilizar um ou mais meios de identificar o utilizador, permitindo ao sistema determinar se um pedido de distribuição está a ser utilizado de um modo autorizado ou não autorizado. É importante, para a distribuição eficaz de muitos fármacos potenciais e formas de dosagem de fármaco, garantir que o dispositivo de distribuição não seja utilizado acidentalmente ou intencionalmente por um indivíduo não autorizado, para prevenir a distribuição acidental ou intencional do fármaco. Tais sistemas de identificação do

utilizador podem reconhecer um ou mais utilizadores, por exemplo, numa instalação hospitalar de doentes internos, o dispositivo de distribuição poderá ser programado para reconhecer o doente a quem é prescrito, bem como os prestadores de cuidados de saúde autorizados, tais como as enfermeiras e médicos. Em casa, para doentes externos, por exemplo, o dispositivo de distribuição poderá apenas responder ao doente a quem foi prescrito.

O dispositivo de distribuição pode utilizar qualquer meio de identificação do utilizador, incluindo identificação da impressão digital, a detecção por RFID com a utilização de uma etiqueta RFID activa ou passiva na pulseira, colar, clip, cinto, correia, emplastro adesivo, implante ou meios de localização e fixação de uma etiqueta, identificação da retina, identificação do ADN, reconhecimento de voz, entrada com palavra-chave ou código, chave física, chave electrónica ou magnética, identificação da rede da área pessoal utilizando o corpo humano ou roupa como condução de dados ou sinal, scanner óptico ou reconhecimento da face, identificação sónica, subsónica ou ultrassónica ou qualquer outro meio de identificar um indivíduo e verificar a sua identidade.

Um método de identificação do utilizador é a utilização de uma etiqueta RFID passiva de curta distância (“campo próximo”) ligada a uma pulseira, colar, emplastro adesivo, etiqueta de roupa, dispositivo montado oralmente, como um aparelho de ortodontia, cinto, correia, alguma combinação destes ou outra localização. Quando é utilizada uma etiqueta RFID no “campo próximo”, definida grosseiramente como cerca de 16% do comprimento de onda do sinal recebido, a etiqueta comporta-se no modo indutor de operação, junção, de um modo magnético, entre o

leitor e a antena marcadora. O campo próximo é caracterizado por, pelo menos, duas características: primeiro é um declínio rápido na força do campo com a distância e, em segundo é uma forte direccionalidade do sinal. No campo próximo, a força do sinal diminui muito rapidamente, com a perda da força do sinal de, aproximadamente, 60 dB por década em distância. Para uma boa junção indutora entre a antena de transmissão e a antena da etiqueta de RFID, as duas antenas são orientadas em planos paralelos com os eixos através do centro de cada antena em proximidade íntima. A força do sinal forte (identificação do utilizador forte) é proporcionada quando o dispositivo está muito próximo da etiqueta RFID. Ao mesmo tempo, é proporcionado um sinal muito fraco quando o dispositivo está muito longe da etiqueta, o que ajuda a prevenir a utilização não autorizada por alguém que não o doente, que tenta utilizar o dispositivo. É preferível operar neste campo próximo com um bom alinhamento da antena. Além disso, é preferido operar com uma distância muito curta de força de sinal adequado para uma identificação positiva, para que, seja muito difícil receber um sinal se o dispositivo não estiver com uma orientação e proximidade adequada relativamente à etiqueta RFID. Para alcançar uma distância curta e um alinhamento adequado entre antenas, o dispositivo de distribuição pode ser planeado de modo a que localize, de um modo adequado, a antena do leitor RFID, montada num dispositivo de distribuição, adjacente a uma antena da etiqueta RFID, montada, por exemplo, numa bracelete ou pulseira, ou uma etiqueta de roupa no colcarinho, ou um emplastro adesivo na mão, braço, queixo, pescoço ou outro local. Além disso, pode ser colocada uma antena de etiqueta RFID numa bracelete ou pulseira no alinhamento e localização adequada através de um pequeno emplastro adesivo que evita que a pulseira se mova ou rode no pulso.

Noutra forma de realização, o dispositivo de distribuição utiliza um leitor RFID de elevada frequência para utilização em condições de internamento (hospital, clínica, etc.), operando na ou próximo da área da banda de frequência de 13,56 MHz e o doente é ajustado com uma antena e etiqueta RFID complementares numa pulseira ou bracelete descartável, pensada de modo a que caso a pulseira ou bracelete seja removida, a etiqueta RFID, a antena ou outro componente do circuito associado seja danificado ou destruído, tornando a pulseira ou bracelete não funcional. Num exemplo, a gama da comunicação RFID é curta, entre, de um modo preferido, 0 polegadas e 10 polegadas, de um modo mais preferido, entre 0 e 5 polegadas e, de um modo muito preferido, entre 0 e 3 polegadas, e pode, de um modo adicional, ser direccional, permitindo que a utilização apropriada pelo doente em causa seja mais fácil e confiável, e tornando, ao mesmo tempo a utilização não autorizada, por outro indivíduo, difícil, muito difícil ou impossível.

Sistema de Bloqueio

O dispositivo de distribuição proporciona um bloqueio, exigindo ao doente que comunique ao médico ou outro prestador de cuidados de saúde autorizados para desbloquear o dispositivo para o próximo período de tempo fixado. Deste modo, o dispositivo e local de ancoragem proporcionam a administração segura do fármaco devido a uma maior supervisão do médico e prestado de cuidados de saúde.

O dispositivo de distribuição proporciona meios para ajustar tanto a dose inicial como as doses subsequentes, bem como o tempo de bloqueio. O tempo da dose inicial e de bloqueio pode,

subsequentemente, ser ajustado, dependendo da resposta do doente, duração do tratamento e semelhantes.

O período inicial de bloqueio programado para um dispositivo de distribuição reivindicado é, tipicamente, desde cerca de 1 minuto a cerca de 60 minutos, desde 3 minutos a 40 minutos ou de 5 minutos a 30 minutos e, em casos particulares é programado para qualquer intervalo de um minuto desde 1 a 60 minutos, e. g., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 ou 60 minutos.

Em alguns casos, um dispositivo de distribuição tem um bloqueio estabelecido entre doses e pode exibir um encerramento após um período de tempo estabelecido. Noutros casos, o tempo de bloqueio é um tempo de bloqueio programável. O tempo de bloqueio pode ser também um intervalo de bloqueio estabelecido, um intervalo de bloqueio predeterminado, um intervalo de bloqueio variável predeterminado, um intervalo de bloqueio determinado por um algoritmo ou um intervalo de bloqueio variável comunicado ao dispositivo a partir de um computador remoto ou estação de ancoragem.

Características Adicionais

Um dispositivo de distribuição pode proporcionar a capacidade para reconhecer um cartucho específico através de um meio mecânico, óptico (e. g., código de barras), electrónico (e. g., microchip), magnético, radiofrequência, químico ou outros meios de detecção e identificação do cartucho. Num

exemplo de uma forma de realização, o cartucho contendo o fármaco contém um detalhe de chave física no cartucho que é fisicamente detectado por um sensor ou interruptor ou uma série de sensores ou interruptores num dispositivo de distribuição. Além disso, o dispositivo de distribuição pode comunicar unidireccionalmente ou bi-direccionalmente com o cartucho para troca de informações. Tal informação pode incluir o nome do fármaco, dosagem, força, informação da dosagem, período de bloqueio, número do lote de produção, indicações para utilização, efeitos secundários, interacções do fármaco, data de fabrico, data de final de validade, número de série, número de doses no cartucho ou qualquer outra informação relevante. O dispositivo de distribuição pode ser capaz de escrever, para além de ler, informação no cartucho, como data utilizada, prestador de cuidados de saúde ou outra identificação, número de doses utilizadas, etc.

O dispositivo de distribuição pode proporcionar protecção mecânica para as formas de dosagem aqui contidas, prevenindo a quebra, transporte, hidratação etc., permitindo assim a distribuição das formas de dosagem não danificadas ali contidas. Isto é de particular importância para formas de dosagem frágeis, pequenas e quebradiças.

Pode ser fornecida energia ao dispositivo de distribuição de fármaco através de uma bateria, capacitor, célula de combustível ou outra fonte de fornecimento de energia, ou pode não ser necessária energia eléctrica, mas ser activado manualmente.

Em algumas formas de realização, o dispositivo de distribuição é capaz de emitir um alerta ou outras notificações quando surgirem problemas funcionais ou de segurança. O alerta

ou outra notificação pode accionar um alerta no dispositivo de distribuição, num local de ancoragem ou outro dispositivo periférico; num computador ou através de meios de um sistema com fios ou sem fios ou pode alertar outros dispositivos remotos. O alarme ou notificação pode ser audível, táctil, visual ou pode utilizar outros meios de notificação de um ou mais indivíduos.

Estação de Ancoragem

Em certas formas de realização, o dispositivo inclui uma estação de ancoragem portátil ou fixa, que pode informar o dispositivo, repor os dados entre dosagens, bloqueá-lo quando não estiver a ser utilizado de um modo adequado e controlar o regime de dosagem. O dispositivo de distribuição de fármaco pode comunicar com um médico ou prestador de cuidados de saúde, através do local de ancoragem, ou através de meios de comunicação com fios ou sem fios.

O dispositivo de distribuição pode utilizar um ou mais níveis de interface para diferentes tipos de utilizadores autorizados, por exemplo, o doente, a enfermeira, o médico, farmacêutico ou outro pessoal médico ou de cuidados de saúde autorizado. Estas interfaces diferentes podem incluir componentes, tais como teclados, botões, ícones gráficos e instruções, luzes, LED's, representações gráficas ou em texto monocromáticas ou coloridas, écrans tácteis, LCD, sons, feedback táctil, interfaces de reconhecimento de voz e outros dispositivos e meios de entrada e saída. A actividade ou modo da interface de utilização pode ser determinada pelo modo de operação do dispositivo de distribuição, através de uma senha ou activada através de um utilizador, tal como uma palavra-chave ou

código de entrada, através da ligação ou desconexão do dispositivo de distribuição de um local de ancoragem, computador ou rede, ou através da detecção de uma chave de acesso autorizada, tais como uma chave e/ou etiqueta RFID ou combinação semelhante. Após alteração do modo de interface, a funcionalidade do dispositivo pode ser alterada, activando, inactivando ou alterando a funcionalidade dos vários componentes da interface descrita acima. Permitindo ao dispositivo ter um ou mais modos de interface com funcionalidades diferentes associadas umas com as outras, o dispositivo pode ser optimizado para várias utilizações.

Estação Base

Em algumas formas de realização, o sistema de distribuição do fármaco inclui uma estação base para recarregar o dispositivo de distribuição de fármaco e o FOB de ancoragem portátil entre utilizações. Esta estação base permite recarregar as baterias ou células de combustível em múltiplos dispositivos de distribuição e/ou FOB, simultaneamente. Além disso, para recarregar o dispositivo de distribuição de fármacos e FOB, a estação base pode proporcionar uma ou mais das seguintes funcionalidades: conectividade sem fios ou com fios a um dispositivo periférico, computador ou rede; informação ao utilizador no estado de carregamento para os dispositivos a serem recarregados; uma interface para visualizar, eliminar, ou modificar os dados num dispositivo de distribuição de fármaco ou FOB; um meio para sincronizar dados entre múltiplos dispositivos de distribuição de fármacos e/ou FOB; e um meio para conduzir um teste de diagnóstico no dispositivo de distribuição de fármacos e/ou FOB.

Aplicadores de Dose Individual e Múltipla

A invenção proporciona aplicadores descartáveis para distribuir as formas de dosagem compreendendo sufentanilo na mucosa oral de um doente, tal que a aplicação numa localização predeterminada para distribuição do fármaco (e. g., a boca, espaço sublingual, etc.) seja efectuada.

Numa abordagem à invenção, uma forma de dosagem é distribuída na mucosa oral, utilizando um aplicador de dose individual. A forma de dosagem é proporcionada num dispositivo ou embalagem e distribuição de distribuição de fármaco resistente a crianças, por exemplo, à cavidade sublingual. A forma de dosagem pode ser auto-administrada ou, alternativamente, a forma de dosagem é administrada com assistência com ou sem um dispositivo.

Numa forma de realização, um aplicador de dose individual (SDA) é utilizado numa forma de dosagem de fármaco, proporcionada como um comprimido sólido, uma cápsula líquida, uma cápsula de gel, um líquido, um gel, um pó, um filme, uma tira, uma fita, um spray, um nebulizador, um adesivo ou qualquer outra forma de dosagem de fármaco adequado.

O aplicador de dose individual (SDA) pode conter a forma de dosagem no seu interior, pode ter a forma de dosagem ligada ou fixa a esta, pode ter a forma de dosagem aí dissolvida e pode proporcionar um selante contra a humidade e luz. O aplicador de dose individual pode ser manipulado manualmente por um doente, prestador de cuidados de saúde ou outro utilizador para colocar a forma de dosagem na localização apropriada para a distribuição do fármaco.

Na prática da invenção, um aplicador ou dispositivo de distribuição de fármaco de dose individual ou múltipla pode ser utilizado para distribuir comprimidos ou outras formas de dosagem na mão, boca, sob a língua ou outra localização apropriada para as necessidades de distribuição do fármaco específico.

Numa forma de realização, um aplicador ou dispositivo de distribuição de fármaco de dose individual ou múltipla é utilizado para distribuir a forma de dosagem na mucosa oral, e. g., o espaço sublingual.

As formas de dosagem dentro do dispositivo de distribuição permanecem secas antes da distribuição, ponto no qual uma forma de dosagem individual é distribuída a partir do dispositivo para a boca, e. g., o espaço sublingual, em que a saliva do doente irá molhar o comprimido e permitir a desintegração/erosão do comprimido e distribuição do fármaco.

O SDA pode ser proporcionado como um par de forceps, uma seringa, um bastonete ou vareta, uma palhinha, uma almofada, uma cápsula, uma caneca, uma colher, uma banda, um tubo, um aplicador, um gotejador, um adesivo, uma almofada adesiva, um filme adesivo, um spray, um atomizador, ou qualquer outra forma adequada para a aplicação de uma forma de dosagem de fármaco individual à mucosa oral de um indivíduo, e. g., a mucosa oral no espaço sublingual. Como será entendido por um especialista na técnica, o design do SDA pode variar, desde que continue eficaz para colocar uma forma de dosagem de um fármaco, tal como um comprimido, na localização desejada numa membrana da mucosa oral, e. g., no espaço sublingual, de um modo que conserva a integridade da forma de dosagem do fármaco no processo de

distribuição. Após utilização, o SDA é descartado, de modo a eliminar o risco de contaminação do dispositivo de distribuição de fármaco com saliva ou outros contaminantes.

Para administração sublingual, é administrada uma forma de dosagem de pequeno volume por colocação sob a língua, utilizando um SDA, geralmente adjacente ao freio.

A forma de dosagem pode ser proporcionada numa embalagem que consiste em plástico moldado ou laminado que tem cavidades ("blister") nas quais são colocadas as formas de dosagem, aqui referidas como uma "embalagem de blister". É utilizada uma cobertura, tipicamente um material laminado ou uma película metálica, para selar a parte moldada. Uma embalagem em blister pode ou não ter partes pré-formadas ou moldadas e pode ser utilizada para embalar um SDA de qualquer tipo.

Tais embalagens de blister podem ser proporcionadas num distribuidor de fármacos múltiplos resistente a crianças (MDA), que pode servir para dispensar as formas de dosagem aqui alojadas ou podem ser utilizados para alojamento de vários SDA.

As Fig. 20A-C, Figs. 21A-F, Fig. 23A-C e Fig. 24A e B são representações esquemáticas de exemplos de formas de realização de um SDA da invenção.

Numa abordagem, a presente invenção proporciona aplicadores de dose individual descartáveis compreendendo uma embalagem de blister **151**, que contém formas de dosagem de fármaco **67** no interior de um compartimento e um cabo **131**, em que uma cobertura, tal como um selante **135** em película metálica cobre a

forma de dosagem **67** e o cabo **131**, como apresentado, por exemplo na Fig. 21B e 21D.

Numa forma de realização, o aplicador de dose única descartável, uma combinação de alojamento ou tubo **129** e cabo **131** tem a forma de uma colher.

O recipiente ou tubo **129** para a forma de dosagem **67** é uma embalagem de blister **151** que aloja uma dose unitária de uma forma de dosagem **67** para administração a um indivíduo. A forma de dosagem **67** é selada na embalagem de blister **151** por uma película metálica ou outro tipo de selante **135**.

Em algumas formas de realização, a película metálica ou outro tipo de selante **135**, é removida antes da administração da forma de dosagem **67** e o cabo **131** é utilizado para colocar a forma de dosagem **67** na localização apropriada contra a mucosa oral do indivíduo de modo a que a forma de dosagem **67** adira à mucosa oral. Ver, e. g., Fig. 21B, 21D, 21E e 21F. Noutras formas de realização, a película metálica ou outro tipo de selante **135** é perfurado e removido antes da administração da forma de dosagem **67** por dobragem do aplicador **123** no picotado **149** antes da administração, onde é utilizado o cabo **131** para colocar a forma de dosagem **67** na localização apropriada, contra a mucosa oral de um indivíduo. Ver, e. g., Fig. 24A e B. Isto permite manusear apenas uma forma de dosagem individual **67** de cada vez e evita que as outras formas de dosagem de fármaco seladas individualmente **67** fiquem expostas à saliva, humidade e semelhantes.

A película metálica ou outro tipo de selante **135** de um aplicador **123** descartável, incluindo um cabo **131**, é tipicamente

composto por um único pedaço de película laminada, papel, plástico ou outra cobertura, *i. e.*, uma aba do aplicador **147** que atravessa a parte de trás do recipiente ou tubo **129** individualmente ou no recipiente ou tubo **129**, e o cabo **131**, sela efectivamente a forma de dosagem **67** numa embalagem de blister **151** ou outro recipiente.

O cabo **131** permite a colocação adequada da forma de dosagem **67**, sem tocar na forma de dosagem **67**.

Podem ser proporcionados vários aplicadores de dose individual como uma série de aplicadores de dose única individual ligados pela protecção ou recipiente em distribuidores **137** de dose múltipla.

As Fig. 14A e 14B mostra uma forma de realização de um aplicador **123** de dose individual, um dispositivo de distribuição para distribuir as formas de dosagem de fármaco. O dispositivo de distribuição apresentado na Fig. 14A representa um aplicador **123** de dose individual que está pronto para distribuir uma forma de dosagem de fármaco **67**. Num aspecto desta forma de realização, um utilizador comprime o aplicador **125** de dose individual que por sua vez abre o aplicador e é distribuída uma forma de dosagem de fármaco **67** como apresentado na Fig. 14B.

As Fig. 15A - C mostra uma forma de realização de um aplicador **123** de dose individual que é composto por um aplicador **129** em forma de tubo, um selante **127** tampão, um cabo **131** (*e. g.*, um cabo ergonómico) e uma forma de dosagem individual e uma forma de dosagem individual **67**. A Fig 15A mostra o aplicador **123** de dose individual na sua configuração selada, antes da utilização. A Fig 15B mostra o aplicador **123** de dose individual

com o seu selante **127** tampão removido, formando uma abertura **133** e pronto a utilizar. A Fig 15C mostra o aplicador **123** de dose individual inclinado de modo a distribuir a forma de dosagem **67** na mucosa oral, e. g., no espaço sublingual.

As Fig. 21A - F mostra várias formas de realização alternadas do aplicador **123** de dose individual. Em todas estas figuras, o selante **127** do aplicador é quebrado e o aplicador é inclinado de modo a deixar cair a forma de dosagem de fármaco **67** adjacente à membrana da mucosa oral na boca de um indivíduo, e. g., sob a língua para colocação da forma de dosagem sublingual. A Fig. 21A mostra um aplicador **129** semelhante a um tubo com um cabo **131** localizado axialmente sob o tubo **129**. A Fig. 21B mostra um aplicador formado como uma placa moldada ou embalagem de blister **151** com um selante de película metálica **135** que é removido de modo a abrir a embalagem do aplicador **141** antes de colocar a forma de dosagem **67**. A Fig. 21C mostra um aplicador que é um tubo **129** que é quebrado para se quebrar o selante antes da colocação da forma de dosagem **67**. A Fig. 21D mostra uma embalagem **141** da forma de dosagem do tipo tubo de embalagem de blister **151** com um cabo **131**, tal que após o selante **135** ser removido, a embalagem de blister **151** pode ser manuseada e inclinada para colocar a forma de dosagem de fármaco **67**, numa membrana de mucosa oral. As Fig. 21E e 21F mostram uma embalagem de blister **151** tipo embalagem com um cabo **131** com formato semelhante a uma flor ou animal, respectivamente, para ser utilizado como aplicador **123** de dose individual pensado para utilização pediátrica. Outros formatos de aplicador de dose individual poderão incluir personagens de banda desenhada, animais, super heróis ou outros formatos apropriados para aplicações pediátricas.

A Figura 23A mostra um aplicador **123** rígido plano com uma forma de dosagem **67** ligada a uma extremidade, por exemplo, através de um material adesivo comestível de rápida dissolução, tal como quando a extremidade do aplicador com a forma de dosagem é colocada sob a língua, o adesivo dissolve-se, a forma de dosagem **67** é colocada numa membrana da mucosa oral, tal como no espaço sublingual e o aplicador pode ser removido. A Fig 23B mostra um aplicador **123** constituído por um material permeável à água, impregnado com fármaco, formando um material e dosagem da matriz. Quando a extremidade impregnada deste aplicador **123** é colocada sob uma membrana oral na boca, a humidade na saliva dissolve o fármaco e distribui-o de um modo transmucosal. A Figura 18C mostra formas de dosagem de dissolução de filme **145** e uma embalagem de forma de dosagem com várias formas de dosagem de dissolução de filme **143** no seu interior. A forma de dosagem de dissolução de filme **143** é removida da embalagem **141** e colocada numa membrana da mucosa oral, e. g., no espaço sublingual onde se dissolve e distribui o fármaco de um modo transmucosal.

As Fig. 24A - B proporcionam ilustrações de duas fases de utilização de uma forma de realização de um aplicador **123** de dose individual. A Figura 24A mostra o aplicador **123** na sua configuração antes da utilização, com duas abas de aplicador **147**, dois picotados **149** e uma embalagem de blister **151** contendo uma forma de dosagem **67**. De modo a administrar a forma de dosagem **67**, as duas abas do aplicador **147** são torcidas para baixo no picotado **149**, formando um cabo **131** e o selante **135** é removido para revelar a embalagem de blister **151** e permite que a forma de dosagem **67** seja deixada cair numa membrana da mucosa oral, e. g., no espaço sublingual.

Noutra forma de realização, um dispositivo de distribuição de fármaco da invenção pode conter vários SDA, num cartucho ou embalados individualmente e podem distribuir um SDA individual contendo uma forma de dosagem de fármaco individual para utilização por um doente, prestador de cuidados de saúde ou utilizador. O dispositivo de distribuição de fármaco pode distribuir SDA individuais do mesmo modo e com as mesmas características como seria vantajoso para a distribuição das formas de dosagem de fármaco individuais descritas nesta invenção.

Ainda noutra forma de realização, o aplicador **137** de dose múltipla é um dispositivo que compreende uma ou mais formas de dosagem de fármaco **67** ou aplicadores **123** de dose individual, um meio de energia portátil, tal como uma bateria, um quadro de circuito impresso, um meio de conexão de dados e uma interface de utilizador. Nesta forma de realização, o dispositivo de distribuição de fármaco pode incluir a capacidade de efectuar uma ou mais das seguintes funções: registar o historial de distribuição da dosagem de fármaco, confirmar a identificação do utilizador através de uma identificação de impressão digital, RFID, reconhecimento de voz, etc., permitir o historial de dosagem a ser transferido para outro dispositivo, computador ou rede e/ou proporcionar um período de bloqueio entre distribuidores de dose.

A Fig. 22 é uma representação esquemática de um exemplo de um aplicador **137** de dose múltipla para distribuir formas de dosagem de fármaco **67**, cada uma embalada individualmente num aplicador **123** de dose individual.

As Fig. 25A - D são representações esquemáticas de exemplos adicionais de aplicadores de dose individual (SDA), incluindo um SDA do tipo pinça ou tesoura inversa (25A), onde a forma de dosagem de fármaco **67** é mantida entre os dois lados **153** do SDA **123**, tal que quando o trinco **19** é libertado, a forma de dosagem de fármaco **67** não é mais suportada pelo SDA e pode ser colocada numa membrana na mucosa oral pelo utilizador; um SDA do tipo seringa (25B) com um canal circular, onde a forma de dosagem de fármaco **67** é removida da extremidade do canal quando o utilizador empurra **155** a calha ou êmbolo **159**; um SDA do tipo pressão (25C) com um canal rectangular onde uma forma de dosagem de fármaco **67** é empurrada para fora da extremidade do canal quando um utilizador empurra **155** a calha **159**; ou um SDA do tipo calha (25D), onde a forma de dosagem de fármaco **67** é mantida num bolso **161** e uma forma de dosagem de fármaco **67** torna-se acessível quando um utilizador puxa **157** uma calha **159**.

As Fig. 26A - D proporcionam uma representação esquemática de um aplicador (MDA) **137** de dose múltipla ou recipiente para armazenar vários SDA **123** antes da utilização (26A); onde, nas formas de realização exemplificadas, existe uma ranhura na cobertura **137** superior do (MDA) para remoção dos SDA individuais **123** (26B); tal que cada SDA **123** individual compreende uma forma de dosagem de fármaco **67** (26C); e o SDA **123** facilita a colocação da forma de dosagem de fármaco **67** sob a língua no espaço sublingual (26D).

IX. Métodos e Sistemas para Distribuir Formas de Dosagem de de Sufentanilo de Pequeno volume Utilizando um Dispositivo.

São proporcionados métodos e sistemas para distribuir formas de dosagem contendo sufentanilo de pequeno volume utilizando um dispositivo. A Fig 17 proporciona um diagrama de ligação de arquitectura esquemática ilustrando os vários componentes que podem ser incluídos num dispositivo ou sistema de distribuição para distribuir uma forma de dosagem de fármacos de pequeno volume, incluindo um dispositivo com uma cabeça **13** separada, corpo **15** e cartucho **17**, uma FOB de ancoragem **113** portátil, RFID **115** do Doente e uma estação **117** de base.

É proporcionado um diagrama de blocos ilustrando um aspecto de comunicação num sistema de distribuição de fármaco, incluindo uma etiqueta RFID, um dispositivo de distribuição de fármaco, uma estação base/ancoragem e um sistema de computador pessoal que proporciona serviços de saúde em que o dispositivo de distribuição de fármaco pode comunicar com o médico ou prestador de cuidados de saúde, via o local de ancoragem ou através de um método de comunicação com fios ou sem fios, na Fig. 18A.

É apresentado um diagrama de blocos ilustrando outro aspecto de comunicação num sistema de distribuição de fármaco, incluindo uma etiqueta RFID, um dispositivo de distribuição de fármaco, um FOB de ancoragem portátil, uma estação base e um computador pessoal que proporciona cuidados de saúde, na Fig. 18B. O dispositivo de distribuição de fármaco pode comunicar com o médico ou prestador de cuidados de saúde, através do FOB, através de um método de comunicação com fios ou sem fios para proporcionar informação da utilização e informação tendo em conta o estado respiratório ou pressão sanguínea do doente, ao

médico, em intervalos regulares. O FOB pode ser adaptado para se ligar a um cordão, de modo a permitir ao FOB ficar pendurado no pescoço do médico ou prestador de cuidados de saúde.

Exemplos das características de um dispositivo de distribuição incluem as seguintes: numa forma de realização, a cabeça, corpo e cartucho compreendem a porção portátil do dispositivo. Esta unidade de dispositivo tem um fecho para desligar a cabeça e o corpo e um botão de distribuição para a utilização do doente. O dispositivo tem também luzes para mostrar o estado de bloqueio, erros e energia. Nesta forma de realização, o cartucho que contém as formas de dosagem de fármacos e o corpo são apenas utilizados uma única vez.

O sistema pode compreender um local de ancoragem portátil que é móvel, independentemente do dispositivo do doente e apenas para utilização do profissional que presta cuidados de saúde. O local de ancoragem permite uma utilização característica de nível elevado, tais como pesquisas profundas na utilização do dispositivo do doente, capacidade para carregar dados no dispositivo, desbloqueio da cabeça/corpo e da corrente, o bloqueio excessivo para dosear o doente e um écran de leitura maior. O local de ancoragem é também utilizado para organizar e desmontar o dispositivo do doente.

O sistema pode compreender também uma pulseira RFID que é activada através do local de ancoragem e é utilizada pelo doente para estabelecer e controlar a dosagem correcta para o doente e o mesmo para o doente sozinho. Estas características proíbem a utilização do dispositivo por outros.

O sistema pode compreender também uma base de recarga utilizada para carregar o local de ancoragem e cabeças e é também utilizada para fazer actualizar as cabeças e locais de ancoragem quando fica disponível novo software ou quando são programados novos utilizadores no sistema.

As formas de dosagem de fármacos são tipicamente proporcionadas em cartuchos descartáveis que são carregados no dispositivo antes da administração.

Exemplos das instruções de preparação para o dispositivo incluem os passos:

A cabeça e local de ancoragem do dispositivo são carregados na estação de carga.

O corpo do dispositivo e a bracelete são removidos da embalagem.

A cabeça e local de ancoragem do dispositivo são removidos da estação de carregamento.

O cartucho é carregado no corpo por inserção de um cartucho no corpo do dispositivo como indicado, garantindo que o cartucho faça um “click” e seja fixado no local.

O corpo do dispositivo (com o cartucho) é montado na cabeça.

O botão da energia no dispositivo montado é puxado para dar energia ao sistema.

O botão de energia no local de ancoragem é pressionado para dar energia ao local de ancoragem.

Um profissional de cuidados de saúde verifica a sua impressão digital ou configura uma palavra-chave única de modo a retirá-lo da estação de ancoragem.

O dispositivo lê a etiqueta no cartucho e o local de ancoragem apresenta a informação da configuração, por exemplo, o nome do fármaco, a quantidade de comprimidos, a concentração de fármaco, o tempo de bloqueio programado, a duração da utilização (72 horas) e o estado da bateria da cabeça.

Após a informação ter sido lida do cartucho e apresentada no local de ancoragem, será pedido ao profissional de cuidados de saúde para confirmar que toda a informação está correcta e irá ser necessário uma testemunha para verificar a informação.

O local de ancoragem irá exigir que a bracelete do doente seja emparelhado ao dispositivo trazendo o punho para perto do dispositivo.

O dispositivo irá ler a banda e exigir a confirmação do número de série da banda; selecção e confirmação do número.

O ID do doente é introduzido no local de ancoragem. i. e., o número de registo médico do doente.

A bracelete é colocada na mão do doente que será utilizada para operar o dispositivo.

Depois, o local de ancoragem irá indicar que está pronto a distribuir um comprimido de inicialização de plástico ou "comprimido de transporte".

Após confirmação, o dispositivo irá distribuir um comprimido de inicialização de plástico ou "comprimido de transporte". Este passo é utilizado pelo dispositivo para calibrar o mecanismo de distribuição, iniciar o cartucho para utilização e permitir ao profissional de cuidados de saúde verificar a utilização adequada e treinar o doente com um comprimido "de transporte" ou do tipo placebo.

Após o comprimido de inicialização ou "comprimido de transporte" ser distribuído, a estação de ancoragem irá exigir que o profissional de cuidados de saúde confirme que o comprimido de plástico foi distribuído.

Após confirmação, o écran irá indicar que o dispositivo está pronto para utilizar.

Em alguns casos, pode ser ligada uma corrente ao dispositivo através do local de ancoragem. O local de ancoragem irá permitir ao profissional de cuidados de saúde para trancar e destrancar a corrente quando necessário.

Se um doente for auto-administrar uma forma de dosagem de fármaco utilizando o dispositivo, o doente será treinado antes da utilização.

É proporcionado um exemplo de utilização dos dispositivos e sistemas reivindicados nos Exemplos 6-8.

EXEMPLOS

Foram avaliadas duas formulações de sufentanilo sublingual diferentes, incluindo uma forma de erosão mais lenta (tempo de erosão de, aproximadamente, 15-25 minutos; Exemplos IA e IB) e uma forma de erosão mais rápida (tempo de erosão de aproximadamente 6-12 minutos; Exemplos 2A e 2B). Os doentes foram bloqueados com um antagonista do receptor mu-opiíide, naltrexona (50 mg duas vezes por dia, oralmente).

As concentrações de sufentanilo no plasma, relativamente ao tempo, foram analisadas e colocadas numa tabela. A concentração máxima de sufentanilo no plasma ($C_{\text{máx}}$), tempo para $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$) e $t_{1/2}$ terminal foram sumariados para cada grupo de dosagem. O $t_{1/2}$ do sufentanilo foi determinado após a dosagem final dos estudos de dose repetidos. Foram feitas comparações entre a área sob a curva (AUC) para cada administração individual da dose de sufentanilo sublingual vs. dados IV. Os dados de $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ e $t_{1/2}$ foram comparados para cada dosagem de sufentanilo sublingual vs. administração IV e sublingual de sufentanilo líquido.

Exemplo 1: Avaliação da Biodisponibilidade e Farmacocinética após Administração Sublingual de um Pequeno volume da Forma de Dosagem de Sufentanilo.

Exemplo 1A: Todos os indivíduos receberam uma infusão de 10 minutos de 5 mcg de sufentanilo. Após 1 dia de período de lavagem, cada indivíduo recebeu uma administração sublingual individual de uma forma de dosagem (compreendendo uma formulação de erosão lenta) contendo 2,5 mcg de sufentanilo. Nos dois dias de estudo subsequente, a dose foi intensificada e cada indivíduo recebeu uma forma de dosagem (compreendendo uma formulação de erosão lenta) contendo 5 e 10 mcg de sufentanilo.

Exemplo 1B: Todos os indivíduos receberam quatro doses sublinguais repetidas de uma forma de dosagem (compreendendo uma formulação de erosão lenta) contendo 5 mcg de sufentanilo administradas em intervalos de 10 minutos.

A formulação de sufentanilo sublingual de erosão lenta, contendo 10 mcg de sufentanilo, é proporcionada abaixo:

Ingrediente	Quantidade
Citrato de sufentanilo	0,27%
Manitol (Pearlitol 200SD)	73,77%
PEG 8000	14,98%
Poliox 303	3,00%
Lutrol F68	2,00%
Ácido Esteárico	5,00%
Estearato de Mg	1,00%
Total	100,00%

A concentração de sufentanilo no plasma, em vários instantes, após uma administração sublingual individual de uma forma de dosagem de 2,5, 5, ou 10 mcg de sufentanilo (erosão lenta) ou 4 administrações de uma forma de dosagem de 5 mcg de sufentanilo (erosão lenta), com 10 minutos de intervalo, é apresentada na Figura 1.

O $t_{1/2}$ médio de sufentanilo foi semelhante para todas as doses de sufentanilo e variou desde 1,56 horas (forma de dosagem sublingual de 5 mcg) a 1,97 horas (forma de dosagem sublingual de 10 mcg) sem diferenças óbvias baseadas na dose ou via de administração (Tabela 1). A $C_{\text{máx}}$ e AUC_{inf} média aumentou com a dose e foram proporcionais à dose. O $T_{\text{máx}}$ após uma administração sublingual individual de sufentanilo variou de 0,68 a 0,77 horas. A biodisponibilidade após administração sublingual variou desde 74,5% em indivíduos a quem foram administradas formas de dosagem de sufentanilo de 5 mcg, a 95,5%, em indivíduos a quem foram administradas formas de dosagem de sufentanilo de 10 mcg.

A Tabela 1 proporciona um resumo dos parâmetros farmacocinéticos incluindo $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , F e $t_{1/2}$. A $C_{\text{máx}}$ após dosagens sublinguais múltiplas foi 46,36 pg/mL. A AUC_{inf} média aumentou com a dosagem sublingual múltipla de sufentanilo e foi, geralmente, proporcional à dose quando comparada com a administração sublingual individual. A biodisponibilidade do sufentanilo, após dosagem sublingual múltipla (97,2%), foi superior à administração individual no mesmo nível de dose (74,5%).

Tabela 1. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos do Sufentanilo

Parâmetro		5 mcg IV	2,5 mcg	5 mcg	10 mcg	4x5 mcg
$C_{\text{máx}}$	(pg/mL)	81,3±28,1	6,8±2,1	10,9±3,5	27,5±7,7	46,4±12,4
$T_{\text{máx}}$	(h)	0,16±0,03	0,73±0,13	0,77±0,29	0,68±0,22	1,16±0,23
AUC_{inf}	(h*pg/mL)	38,4±8,5	18,0±4,5	27,4±9,1	71,2±20,7	146,5±39,1
$t_{1/2}$	(h)	1,66±0,72	1,71±0,51	1,56±0,57	1,97±0,85	3,29±1,10
F	(%)	–	95,3±19,1*	74,5±26,3*	95,5±29,2*	97,2±21,2*

* % de F calculada utilizando a AUC de 5 mcg IV

Foi efectuada uma comparação utilizando o teste t emparelhado dos parâmetros $C_{\text{máx}}$ e AUC_{inf} médios do sufentanilo após normalização para a dose sublingual de 10 mcg. Os resultados são apresentados nas Tabelas 2A e 2B. Os resultados mostram que o $C_{\text{máx}}$ e AUC_{inf} foram proporcionais à dose desde 2,5 a 10 mcg. Os dados de suporte para a proporcionalidade da dose de $C_{\text{máx}}$ e AUC_{inf} são apresentados nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2A: Comparação dos Parâmetros Farmacocinéticos do Sufentanilo Normalizados para a Dose de 10 mcg (formas de dosagem de erosão lenta de 2,5 mcg)

n = 12	2,5 mcg	10 mcg	Diferença	Desvio Padrão	Valor de t	Valor de p
$C_{\text{máx}}$ (pg/mL)	27,24	27,45	-0,21	10,24	-0,07	0,946
AUC_{inf} (h*pg/mL)	71,85	71,18	-0,67	16,31	0,14	0,89

Tabela 2 B: Comparação dos Parâmetros Farmacocinéticos do Sufentanilo Normalizados para a Dose de 10 mcg (formas de dosagem de erosão lenta de 5 mcg)

n = 12	5 mcg	10 mcg	Diferença	Desvio Padrão	Valor de t	Valor de p
C _{máx} (pg/mL)	21,81	27,45	-5,65	10,99	-1,78	0,10
AUC _{inf} (h*pg/mL)	54,85	71,18	-16,33	17,94	-3,15	0,009**

** valor de p <0,05, estatisticamente significativo

São apresentadas na Fig. 4 as concentrações médias de sufentanilo no plasma *versus* tempo (+/- SD) após administração sublingual repetida de 4 x 5 mcg de formas de dosagem de sufentanilo (erosão lenta), em intervalos de 10 minutos, em voluntários humanos saudáveis quando comparado com a infusão IV de 5 mcg de sufentanilo durante 10 minutos.

Foi utilizada uma simulação para estimar a concentração de sufentanilo no plasma após administração de 4 x 5 mcg de formas de dosagem de sufentanilo sublingual (erosão lenta), administradas com 10 minutos de intervalo. A simulação foi efectuada por sobreposição da concentração plasmática média ao longo do perfil de tempo de uma administração individual da forma de dosagem de 5 mcg de sufentanilo (erosão lenta). A simulação prevista e a média (\pm SE) da concentração de sufentanilo no plasma, observada *versus* perfis de tempo, foram comparadas durante um período de 12 horas (Fig. 5A) e um período de 2,5 horas (Fig. 5B). As concentrações de sufentanilo previstas baseadas na simulação, aproximam-se muito da concentração de sufentanilo no plasma ao longo do tempo.

Exemplo 2: Outra Avaliação da Biodisponibilidade e Farmacocinética do Sufentanilo após Administração Sublingual De uma Forma de Dosagem de Pequeno volume.

Exemplo 2A: Foram administradas 5 mcg de solução de sufentanilo através da via sublingual (N=2) ou uma infusão IV de 10 minutos de 5 mcg de sufentanilo (N=10), uma administração sublingual individual de uma forma de dosagem contendo 10 mcg de sufentanilo (formulação de erosão mais rápida) e quatro doses sublinguais repetidas de uma forma de dosagem contendo 10 mcg de sufentanilo (formulação de erosão mais rápida) administradas em intervalos de 20 minutos.

Exemplo 2B: Foram administradas 50 mcg de sufentanilo durante 20 minutos através de infusão IV, a todos os indivíduos e uma administração sublingual individual de uma forma de dosagem contendo 80 mcg de sufentanilo (formulação de erosão mais rápida).

A formulação de sufentanilo sublingual de erosão rápida contendo 10 mcg de sufentanilo é proporcionada abaixo:

Componente	Quantidade
Citrato de Sufentanilo	0,26%
Manitol SD100	70,64%
Di-Hidrato de Fosfato de di-Cálcio	20,00%
HPMC K4M Premium CR	3,00%
Ácido Esteárico	5,00%
Estearato de Mg	1,00%
BHT	0,10%
Total	100,00%

São apresentadas na Figura 6 as concentrações de sufentanilo no plasma (média \pm SD), a vários pontos de tempo, após uma administração sublingual individual de 10 mcg e 80 mcg de formas de dosagem de sufentanilo (erosão mais rápida) e 4 administrações da forma de dosagem de sufentanilo de 10 mcg (erosão mais rápida) com intervalo de 20 minutos.

O $t_{1/2}$ médio foi semelhante para as administrações de sufentanilo individuais e variou desde 1,72 horas (5 mcg IV) a 1,67 horas (10 mcg de sublingual). A AUC_{inf} média de sufentanilo aumentou com a dose após administrações múltiplas de sufentanilo sublingual. A biodisponibilidade foi 60,9% em indivíduos tratados com uma forma de dosagem de sufentanilo sublingual individual de 10 mcg (erosão rápida) e 87,8% após administrações múltiplas de sufentanilo sublingual (4 x 10 mcg).

Foi utilizada uma simulação para estimar a concentração de sufentanilo no plasma após administração de 4 x 10 mcg de formas de dosagem de sufentanilo sublingual (erosão mais rápida), administradas em intervalos de 20 minutos. A simulação foi efectuada por sobreposição da concentração plasmática média ao

longo do perfil de tempo de uma administração individual da forma de dosagem de sufentanilo de 10 mcg (erosão mais rápida). A simulação prevista e a média (\pm SE) da concentração de sufentanilo no plasma observada *versus* perfis de tempo, foram comparadas durante um período de 12 horas (Fig. 7A) e um período de 2,5 horas (Fig. 7B). As concentrações de sufentanilo no plasma observadas, foram superiores às concentrações de sufentanilo no plasma previstas (baseadas na simulação), ao longo do tempo.

Tabela 3. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos do Sufentanilo

Parâmetro		5 mcg IV	10 mcg	4x10 mcg	80 mcg	50 mcg IV
C_{máx}	(pg/mL)	63,9 \pm 28,2	16,5 \pm 6,8	78,7 \pm 20,1	127,2 \pm 42,3	561,1 \pm 277,7
T_{máx}	(h)	0,17 \pm 0,0	0,84 \pm 0,35	1,41 \pm 0,25	0,89 \pm 0,35	0,34 \pm 0,11
AUC_{inf}	(h*pg/mL)	39,4 \pm 9,6	44,9 \pm 24,6	253,4 \pm 70,1	382,1 \pm 88,2	528,0 \pm 134,4
t_{1/2}	(h)	1,72 \pm 0,47	1,67 \pm 0,67	3,54 \pm 1,02	4,23 \pm 0,90	3,69 \pm 0,78
F	(%)	–	60,9 \pm 27,7*	87,8 \pm 22,2*	70,1 \pm 20,1*	–

* % de F calculada utilizando AUC de 5 mcg IV

A biodisponibilidade após administração sublingual da forma de dosagem de sufentanilo de 80 mcg (erosão mais rápida) foi de 70,1%.

Foi efectuada uma comparação com o teste t emparelhado dos parâmetros C_{máx} e AUC_{inf} médios do sufentanilo, após normalização para a dose sublingual de 10 mcg. Os resultados apresentados na Tabela 4 mostram que a C_{máx} e AUC_{inf} foram proporcionais na dose de 10 a 80 mcg. Os dados de suporte para a proporcionalidade da

dose da $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{inf} são apresentados nas Figuras 8 e 9, respectivamente.

Tabela 4: Comparação dos Parâmetros Farmacocinéticos do Sufentanilo de Dose Normalizada para 10 mcg (formas de dosagem de erosão rápida de 80 mcg)

n=11	10 mcg	80 mcg	Diferença	Desvio Padrão	Valor de t	Valor de p
$C_{m\acute{a}x}$ (pg/mL)	16,59	16,93	-0,34	8,04	-0,14	0,89
AUC_{inf} (h*pg/mL)	45,02	50,88	-5,86	23,85	-0,81	0,43

Foi efectuada uma simulação das concentrações de sufentanilo após administrações múltiplas das formas de dosagem de sufentanilo sublingual de 10 ou 15 mcg (erosão lenta), administradas a cada 20 minutos. As formas de dosagem compreendendo a formulação de erosão lenta, resultaram numa biodisponibilidade superior a 95% e, deste modo, serve como base para uma estimativa da concentração maior de sufentanilo estável prevista, após administrações múltiplas de formas de dosagem de sufentanilo sublingual de 10 ou 15 mcg. As concentrações de sufentanilo no estado estável podem ser alcançadas em cerca de 12 horas, após doses sublinguais repetidas em intervalos de 20 minutos. As concentrações de sufentanilo estáveis previstas de 200 pg/mL, por administração de 10 mcg de sufentanilo em intervalos de 20 minutos e 300 pg/mL para administração de 15 mcg de sufentanilo em intervalos de 20 minutos, como apresentado nas Figuras 10A e 10B, respectivamente. As

simulações sugerem que um intervalo de repetição da dose mínimo de 20 minutos é seguro.

Exemplo 3. Controlo da Dor Aguda no Doente Externo Efectuado pela Administração de uma Forma de Dosagem Contendo Sufentanilo Utilizando um Dispositivo.

Um farmacêutico carrega um dispositivo de distribuição de fármaco com um cartucho de fármaco que inclui 40 formas de dosagem de sufentanilo. Cada cartucho tem dois comprimidos de inicialização coloridos (denominados "comprimidos de transporte"), colocados de modo a serem os dois primeiros comprimidos distribuídos. O dispositivo tem um meio para carregar o cartucho que é uma portinhola, escotilha, ou porta que é segura e inacessível para utilizadores não autorizados. Após o farmacêutico ter carregado o cartucho no dispositivo, ele bloqueia a portinhola, escotilha ou porta de acesso ao dispositivo. O farmacêutico coloca depois o dispositivo de distribuição pela primeira vez num local de ancoragem que está ligado a um computador pessoal ou outro, utilizando o dispositivo de ligação do local de ancoragem e depois programa o dispositivo. A programação envolve o carregamento da força de dosagem das formas de dosagem, o número de formas de dosagem carregadas no dispositivo, a frequência prescrita da utilização da forma de dosagem, o número de formas de dosagem a serem utilizadas por dia, os dados actuais e tempo, a língua preferida, uma impressão digital do polegar válida ou outra identificação para identificar o doente e a informação da identificação do médico no caso do dispositivo se perder e ser encontrado.

Após o dispositivo de distribuição ser programado, o farmacêutico demonstra como utiliza-lo adequadamente e testa o dispositivo retirando um único comprimido de transporte. O farmacêutico dá depois o dispositivo de distribuição ao doente e observa o doente a retirar um comprimido de transporte, para garantir a utilização e funcionalidade adequada. Em simultâneo com o dispositivo de distribuição, o farmacêutico proporciona ao doente uma etiqueta de identificação de radiofrequência (RFID), que deverá estar dentro de um campo de, aproximadamente, 5 polegadas do dispositivo, para permitir que o dispositivo de distribuição funcione.

Quando o doente quer retirar uma dose do fármaco, ele ou ela irão segurar o dispositivo de distribuição e pressionar qualquer botão para que o dispositivo saia do modo standby. O dispositivo irá requisitar ao utilizador a leitura da impressão digital do polegar ou um número de identificação pessoal (PIN). O dispositivo irá depois procurar por uma chave de RFID válida dentro da gama. Após estas condições estarem reunidas, o dispositivo de distribuição irá pesquisar a sua memória interna e relógio para garantir que o regime de dosagem programado pelo farmacêutico não está a ser violado pelo pedido de utilização actual. Neste ponto, o dispositivo apresenta uma informação de estado, tal como a data e o tempo, o número de doses que ainda restam, a última vez que foi utilizada uma dose, o nome do doente, etc. e o farmacêutico informa o doente que o dispositivo está pronto para distribuir as formas de dosagem, através de um sinal visual e/ou audível.

O doente irá segurar a extremidade de distribuição do dispositivo sob a sua língua e pressionar a alavanca de distribuição. Quando a forma de dosagem é distribuída, irá

ouvir-se um som a informar o doente que a forma de dosagem foi distribuída adequadamente. Nesta altura, o dispositivo irá bloquear para evitar outras distribuições até o tempo pré-programado ter passado, tempo após o qual o dispositivo estará de novo pronto a utilizar.

Exemplo 4: Controlo da Dor Aguda no Doente Externo Efectuado por administração de uma Forma de Dosagem Contendo Sufentanilo Utilizando Um Dispositivo.

Um doente de pós-operatório carece de tratamento de dor aguda após a cirurgia. O cirurgião prescreve o sufentanilo oral transmucosal a ser administrado através da utilização do dispositivo de distribuição de fármaco. A enfermeira de serviço leva a ordem de prescrição ao farmacêutico ou sistema de controlo de inventário farmacêutico (e. g., Pyxis) e obtém um cartucho de fármaco, contendo sufentanilo, para distribuição sublingual. O cartucho é marcado e equipado com uma etiqueta electrónica RFID contendo a informação da marca do fármaco. O cartucho é etiquetado e equipado com uma etiqueta RFID electrónica contendo a informação da marca do fármaco.

A enfermeira leva depois uma porção de distribuição descartável do dispositivo de distribuição de fármaco do inventário e avança para uma estação base para obter uma porção de controlo reutilizável do dispositivo de distribuição de fármaco que completou o seu ciclo de carga e está pronto a utilizar. A enfermeira introduz o cartucho de fármaco na porção de distribuição descartável e depois fixa este na porção do controlador reutilizável do dispositivo de distribuição de fármaco e bloqueia a porção descartável na porção reutilizável

do dispositivo de distribuição de fármaco. Neste ponto, o dispositivo lê a etiqueta RFID no cartucho do fármaco e carrega a informação adequada sobre o fármaco, incluindo o tipo de fármaco, a força da dosagem, o período de bloqueio programado entre doses, etc. A enfermeira confirma que foi lida a informação correcta do cartucho de fármaco pelo dispositivo de distribuição de fármaco e dá o dispositivo de distribuição de fármaco ao doente para a distribuição, controlada pelo doente, de medicação para a dor.

Quando o doente necessita de medicação para a dor, ele leva o dispositivo de distribuição de fármaco na sua mão e coloca a extremidade de distribuição na sua boca, sob a sua língua e pressiona o botão de distribuição. O dispositivo de distribuição de fármaco depois faz uma verificação interna para garantir que passou o período de bloqueio adequado desde a última distribuição de dose. Neste ponto, o dispositivo de distribuição de fármaco distribui uma forma de dosagem sob a língua do doente e proporciona uma informação ao utilizador de que a dose foi bem-sucedida. O doente remove o dispositivo de distribuição de fármaco da sua boca e permite que a forma de dosagem sublingual se dissolva sob a língua. O doente pode tentar retirar as formas de dosagem tão frequentemente quando desejar, mas o dispositivo de distribuição de fármaco só irá permitir que saia uma dosagem após o período de bloqueio apropriado ter passado. O dispositivo de distribuição de fármaco regista electronicamente as distribuições tentadas e bem-sucedidas no seu historial de dosagem.

Periodicamente, a enfermeira verifica o doente e o dispositivo de distribuição de fármaco. Durante tais verificações, a enfermeira inspecciona o dispositivo de

distribuição de fármaco para ver se não existem erros e para verificar o número de formas de dosagem no dispositivo de distribuição de fármaco, e devolve-o ao doente.

Quando o doente recebe alta, a enfermeira recolhe o dispositivo de distribuição de fármaco e desbloqueia a porção reutilizável da porção descartável, e deita fora o cartucho e a porção descartável do dispositivo de distribuição de fármaco. A enfermeira liga depois a porção reutilizável do dispositivo a um computador e descarrega da informação de utilização do doente do dispositivo de distribuição de fármaco para o computador, para descarregar para os registos médicos do doente. A enfermeira limpa a porção do controlador reutilizável e regressa à sua estação base para recarregar.

Exemplo 5: Controlo da Dor aguda no Doente Interno Efectuado pela Administração de uma Forma de Dosagem Contendo Sufentanilo Utilizando um Dispositivo e um Local de Ancoragem Portátil.

Um doente de pós-operatório necessita de tratamento da dor aguda após a cirurgia. O cirurgião prescreve o sufentanilo oral transmucosal para ser administrado utilizando o dispositivo de distribuição de fármaco. A enfermeira de serviço leva a ordem de prescrição ao farmacêutico ou sistema de controlo de inventário farmacêutico automatizado (e. g., Pyxis) e obtém um cartucho de fármaco contendo sufentanilo para distribuição sublingual. O cartucho é marcado e equipado com uma etiqueta electrónica RFID contendo informação da marca do fármaco. O cartucho inclui um comprimido de transporte ou comprimido de inicialização na primeira localização da forma de dosagem a ser distribuída do lote.

A enfermeira depois retira uma porção descartável do dispositivo de distribuição de fármaco do inventário e prossegue até à estação base para obter uma porção de controlador reutilizável do dispositivo de distribuição de fármaco que completou o seu ciclo de carregamento e está pronto para ser utilizado. A enfermeira insere o cartucho de fármaco na porção de distribuição descartável e depois fixa esta na porção do controlador reutilizável do dispositivo de distribuição de fármaco. Em seguida, a enfermeira leva um local de ancoragem portátil (ou FOB de ancoragem) da estação base onde foi carregada e coloca o dispositivo de distribuição de fármaco montado no local de ancoragem portátil. O local de ancoragem portátil e o dispositivo de distribuição de fármaco montado comunicam electronicamente e surge um menu de iniciação no local de ancoragem portátil, para programação do dispositivo de distribuição de fármaco.

Neste ponto, o dispositivo bloqueia as porções reutilizável e descartável em conjunto, lê a etiqueta RFID no cartucho do fármaco e carrega a informação de fármaco apropriada, incluindo o tipo de fármaco, a força de dosagem, o período de bloqueio entre doses, etc. O dispositivo de distribuição envia um código para a etiqueta RFID no cartucho, identificando-o como um cartucho de utilização. A enfermeira introduz a sua impressão digital no leitor de impressão digital, no local de ancoragem portátil, para garantir o acesso seguro e prossegue para a programação do dispositivo de distribuição de fármaco para utilização. O processo de programação inclui a introdução da identificação do utilizador, a identificação da enfermeira, confirmação do tempo adequado no dispositivo e confirmação da informação adequada do cartucho de fármaco. A enfermeira, depois, retira uma pulseira de RFID descartável e coloca-a de

modo adjacente ao dispositivo de distribuição de fármaco, ponto no qual o dispositivo de distribuição de fármaco lê a etiqueta e a enfermeira confirma que foi lida a etiqueta adequada da pulseira.

A enfermeira depois confirma a configuração adequada do dispositivo de distribuição de fármaco, pressionando uma vez o botão de distribuição. O dispositivo de distribuição de fármaco actua, distribuindo o comprimido de transporte fac-similar na mão da enfermeira, confirmando a operação adequada. O dispositivo de distribuição de fármaco detecta a distribuição do comprimido de transporte, permitindo uma verificação do sistema interno da operação adequada e calibração interna do sistema montado de novo. Se a verificação de distribuição interna foi bem-sucedida, o local de ancoragem portátil pede à enfermeira para confirmar que o comprimido de transporte foi distribuído adequadamente e a enfermeira confirma a configuração adequada. A enfermeira retira depois o dispositivo de distribuição de fármaco do local de ancoragem portátil e dirige-se para a mesa-de-cabeceira do doente, para os últimos passos da configuração.

A enfermeira coloca a pulseira RFID no pulso do doente e fixa, uma corrente resistente aos dentes, à cama do doente e a outra extremidade ao dispositivo de distribuição de fármaco. A enfermeira depois dá instruções ao doente sobre a utilização correcta do dispositivo de distribuição de fármaco sublingual, e dá o dispositivo de distribuição de fármaco ao doente para a distribuição controlada de sufentanilo pelo doente.

Quando o doente necessita de medicação para a dor, ele agarra o dispositivo de distribuição de fármaco na sua mão e coloca a tira de distribuição na sua boca, sob a língua e pressiona o botão de distribuição. O dispositivo de distribuição de fármaco faz depois a verificação interna para garantir que terminou o período de bloqueio adequado desde a última distribuição de dose e que a pulseira RFID do doente está presente e legível. Neste ponto, o dispositivo de distribuição de fármaco distribui uma forma de dosagem sob a língua do doente e proporciona um feedback de qual a dosagem que foi distribuída com sucesso. O doente remove o dispositivo de distribuição de fármaco da sua boca e permite que as formas de dosagem sublingual se dissolvam sob a língua. O doente pode tentar retirar outra forma de dosagem quando desejar, mas o dispositivo de distribuição de fármaco só o irá deixar tirar quando tiver passado o período de bloqueio adequado. O dispositivo de distribuição de fármaco regista electronicamente as tentativas de distribuição e distribuições bem-sucedidas, no seu historial de dosagem.

Periodicamente, a enfermeira verifica o doente e o dispositivo. Durante tal verificação do doente, a enfermeira traz um FOB de ancoragem portátil e coloca o dispositivo no FOB. A concepção electrónica permite que a enfermeira descarregue a informação do dispositivo de distribuição de fármaco para o FOB. Esta informação inclui o historial de utilização, informação sobre o fármaco, número de formas de dosagem que restam e duração de utilização desde a sua configuração inicial. A enfermeira depois entra, com a sua impressão digital no leitor de impressão digital, para ter acesso à informação e ao dispositivo de distribuição de fármaco. Se o doente necessitar de uma dose adicional de fármaco antes do período de bloqueio

terminar, a enfermeira sobrepõe o período de bloqueio e depois devolve o dispositivo de distribuição de fármaco ao doente, ponto no qual o doente é capaz de tomar outra dose.

A enfermeira deixa o FOB de ancoragem portátil no quarto do doente e regressa ao seu local de trabalho para registar o historial de dose nos registos do doente. Quando tiver terminado, a enfermeira leva de novo o FOB para a estação base para recarregar.

Quando o doente tiver utilizado todas as formas de dosagem do dispositivo de distribuição de fármaco, a enfermeira traz o FOB de ancoragem portátil para o quarto do doente e coloca o dispositivo de distribuição de fármaco no FOB. A enfermeira depois coloca a sua impressão digital no leitor de impressão digital no FOB, de modo a garantir o acesso seguro ao dispositivo de distribuição de fármaco. Depois, a enfermeira desbloqueia a corrente de segurança e desliga o dispositivo de distribuição de fármaco da cama. Depois, desbloqueia o dispositivo de distribuição de fármaco e remove-o do FOB para desmontagem. A enfermeira desliga a porção descartável da porção reutilizável e remove o cartucho da porção descartável. A enfermeira descarta a porção descartável e o cartucho e limpa a porção do controlador reutilizável com um toalhete antisséptico para limpá-lo antes de regressar à estação base. A porção do controlador reutilizável exige que a enfermeira regresse à estação base onde recarrega e faz correr um teste de diagnóstico interno antes de estar pronto para ser de novo utilizado.

A enfermeira depois programa um novo dispositivo de distribuição de fármaco, como descrito acima, e proporciona este ao doente.

Embora a presente invenção tenha sido descrita com algum detalhe através da ilustração e exemplos com o objectivo de clareza e compreensão, será evidente para os especialistas na técnica que podem ser praticadas determinadas alterações e modificações. Foram alcançados vários aspectos da invenção através de várias experiências, algumas das quais são descritas através dos seguintes exemplos não limitantes. Deste modo, a descrição e os exemplos não deverão ser construídos como limitativos do âmbito da invenção que é delineada pela descrição em anexo dos exemplos das formas de realização.

Lisboa, 5 de Agosto de 2010

REIVINDICAÇÕES

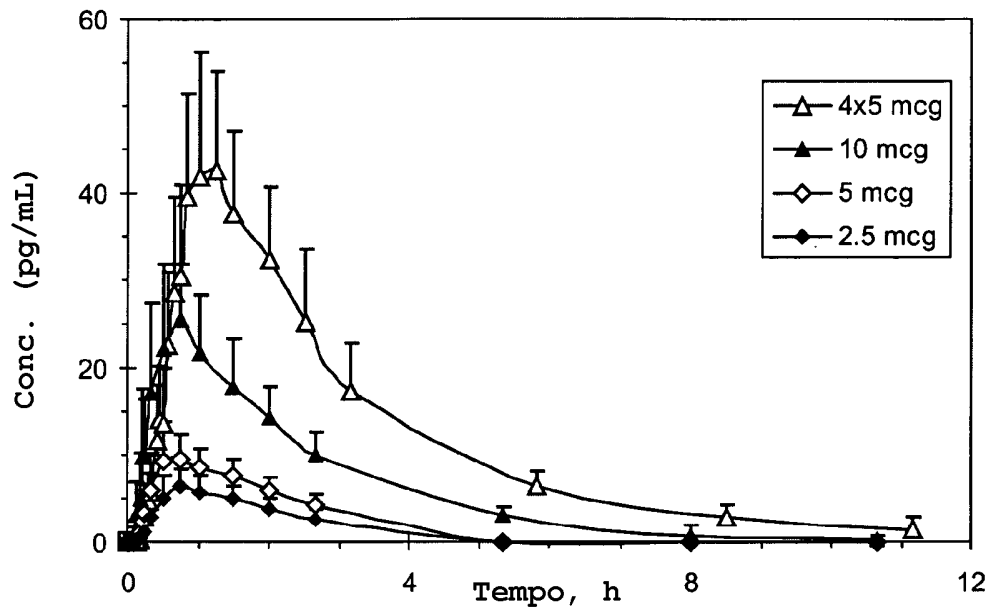
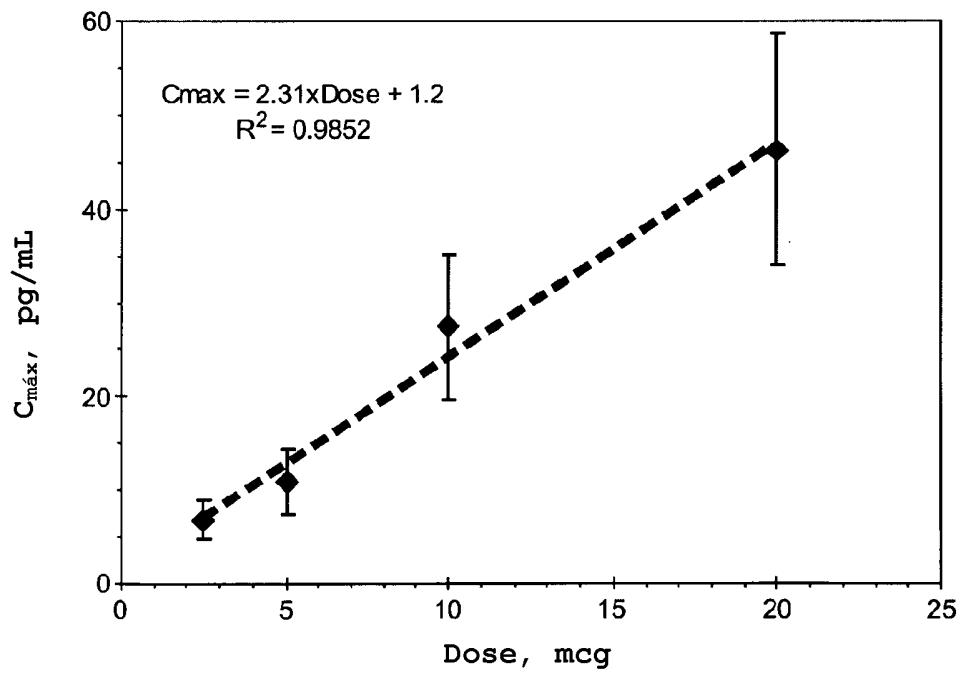
1. Forma de dosagem para administração por via transmucosa oral a um indivíduo, compreendendo: desde cerca de 5 a cerca de 100 microgramas (mcg) de sufentanilo e um material bioaderente, em que o referido material bioaderente proporciona aderência à mucosa oral do referido indivíduo e a referida forma de dosagem tem um volume inferior a 30 microlitros ou uma massa inferior a 30 mg.
2. Forma de dosagem de acordo com a Reivindicação 1, em que a forma de dosagem tem uma massa inferior a 10 mg de um volume inferior a 100 µL.
3. Forma de dosagem de acordo com Reivindicação 1 ou 2, em que a referida administração por via transmucosa oral é a administração sublingual ou bucal.
4. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, em que o tempo de erosão da referida forma de dosagem é desde 30 segundos até um tempo seleccionado do grupo consistindo de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos e 30 minutos.
5. Forma de dosagem de fármaco de acordo com a Reivindicação 3 ou 4, em que a referida forma de dosagem distribui, pelo menos, 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% da quantidade total de sufentanilo na forma de dosagem referida, através da via sublingual.

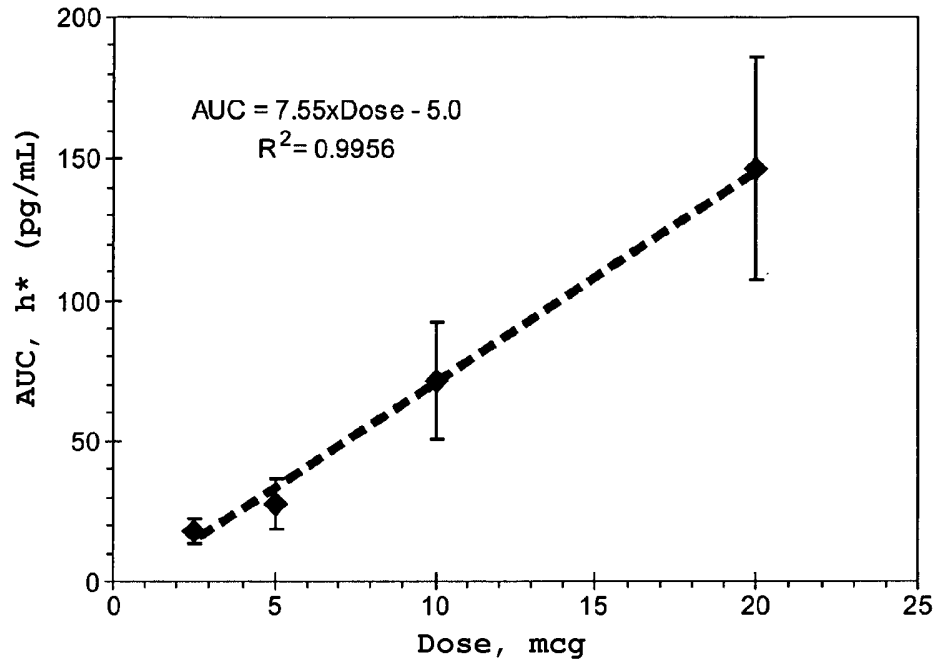
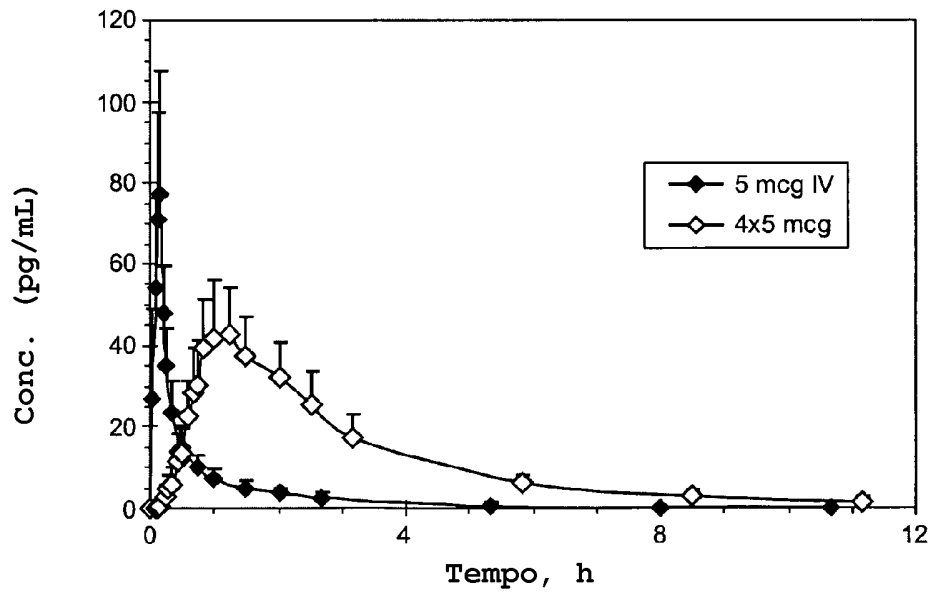
6. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 5, em que uma administração sublingual individual da referida forma de dosagem a um indivíduo, resulta numa biodisponibilidade superior a 60%.
7. Forma de dosagem de fármaco de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 6, em que uma administração sublingual individual da referida forma de dosagem a um indivíduo resulta num $T_{\text{máx}}$ com um coeficiente de variação inferior a 40%.
8. Forma de dosagem de fármaco de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 7, em que nas seguintes administrações sublinguais repetidas, da referida forma de dosagem, a um indivíduo, a biodisponibilidade é superior à biodisponibilidade após uma administração sublingual individual, ao referido indivíduo.
9. Forma de dosagem de fármaco de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 8, em que a diferença entre o $T_{\text{máx}}$ após administrações sublinguais repetidas e o tempo da administração sublingual anterior, é mais curto do que o $T_{\text{máx}}$ após uma administração sublingual individual, ao referido indivíduo.
10. Forma de dosagem de fármaco de qualquer uma das Reivindicações 1 a 9, em que a forma de dosagem referida é um comprimido.
11. Aplicador de dose individual (SDA), compreendendo uma forma de dosagem de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 10.

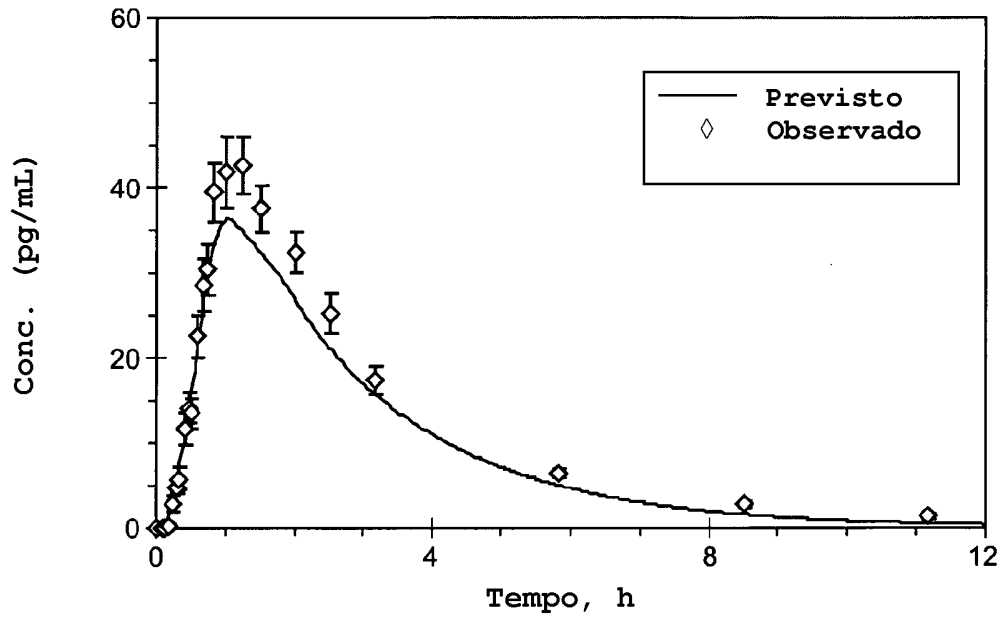
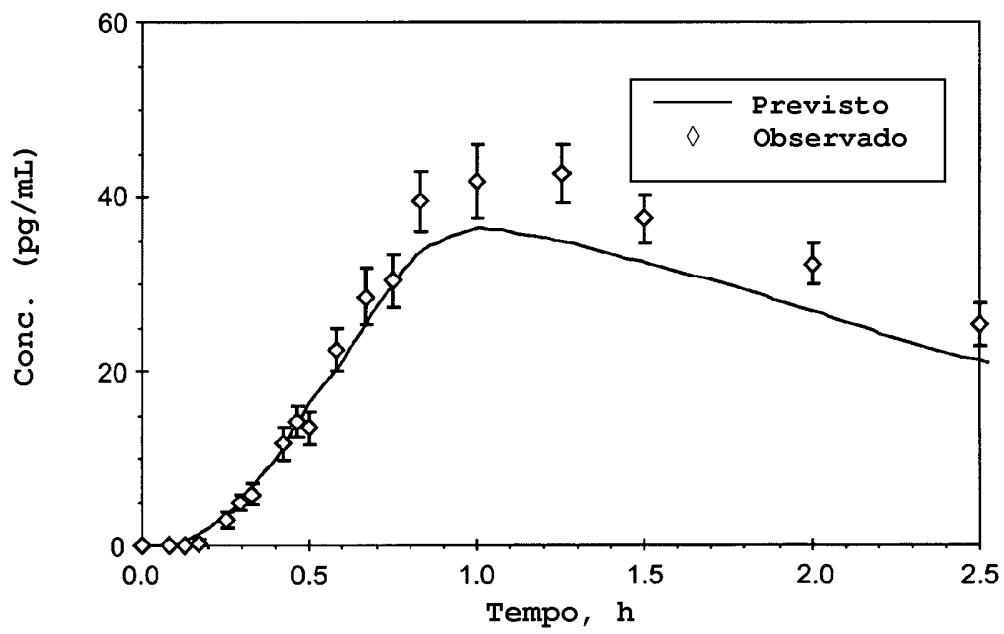
12. Aplicador de dose individual (SDA) de acordo com a Reivindicação 11, para utilização no tratamento da dor.
13. Dispositivo de distribuição compreendendo uma forma de dosagem de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 9.
14. Dispositivo de distribuição de acordo com a Reivindicação 13, em que o referido dispositivo de distribuição compreende uma característica para estabelecer o tempo de bloqueio, em que a forma de dosagem de fármaco não pode ser distribuída do referido dispositivo durante o tempo de bloqueio.
15. Dispositivo de distribuição de acordo com a Reivindicação 14, em que o referido tempo de bloqueio é 20 minutos.
16. Dispositivo de distribuição de acordo com qualquer uma das Reivindicações 13 a 15, em que o referido dispositivo de distribuição compreende, também, um meio para prevenir ou retardar a entrada de saliva ou humidade.
17. Dispositivo de distribuição de acordo com qualquer uma das Reivindicações 13 a 16, em que o referido dispositivo de distribuição compreende, também, um meio de identificação do utilizador.
18. Dispositivo de distribuição de acordo com a Reivindicação 17, em que o referido meio de identificação do utilizador é uma identificação de radiofrequência (RFID).
19. Dispositivo de distribuição de acordo com qualquer uma das Reivindicações 13 a 17, para utilização no tratamento da dor.

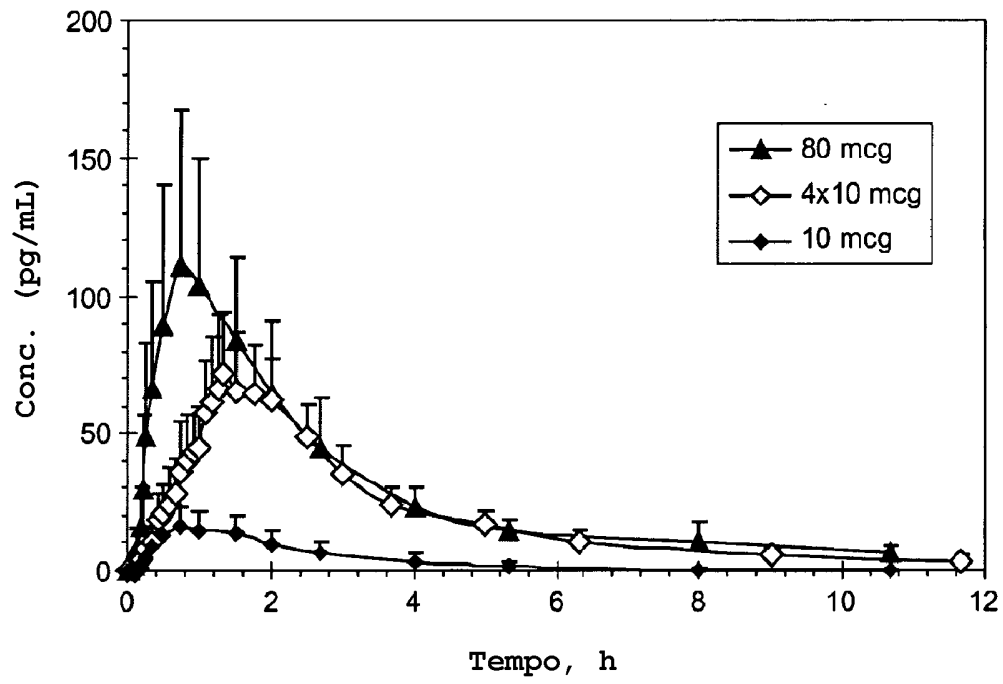
20. Dispositivo de distribuição de acordo com a Reivindicação 19, para utilização no tratamento da dor aguda, dor temporária ou dor de pós-operatório.
21. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, para utilização no tratamento da dor.
22. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 21, para utilização no tratamento da dor aguda, dor temporária ou dor pós-operatória.

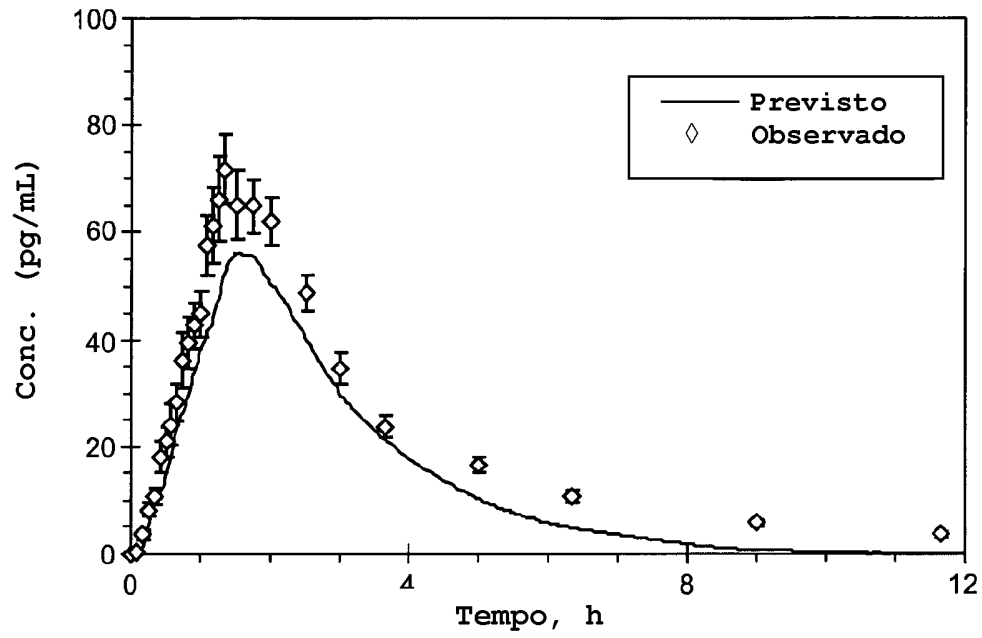
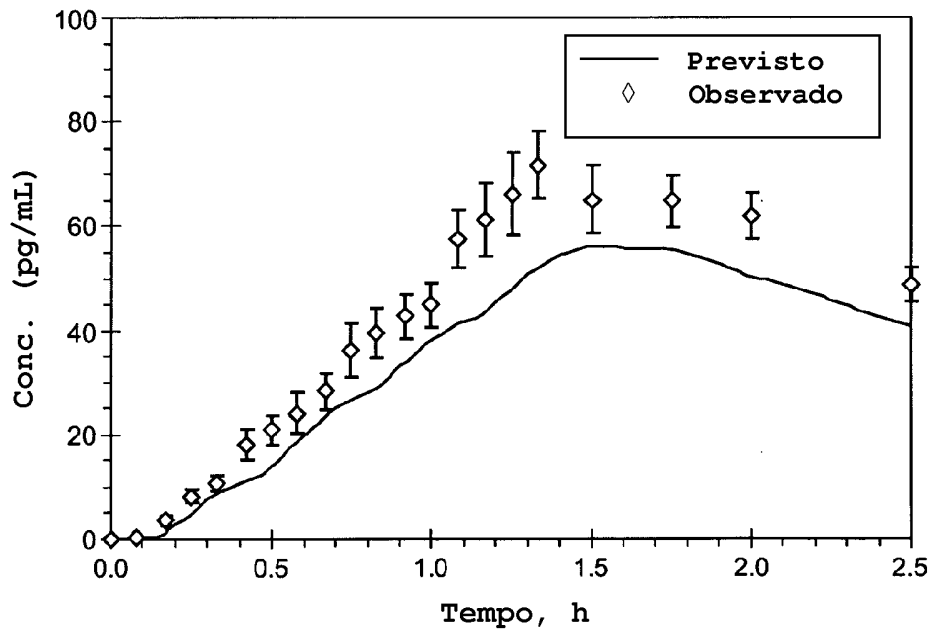
Lisboa, 5 de Agosto de 2010

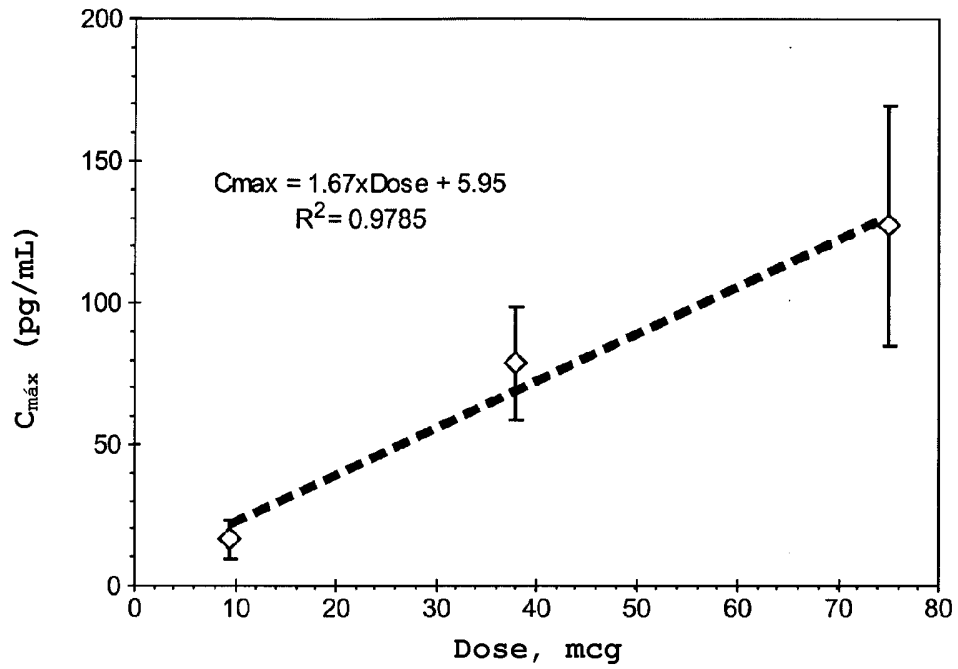
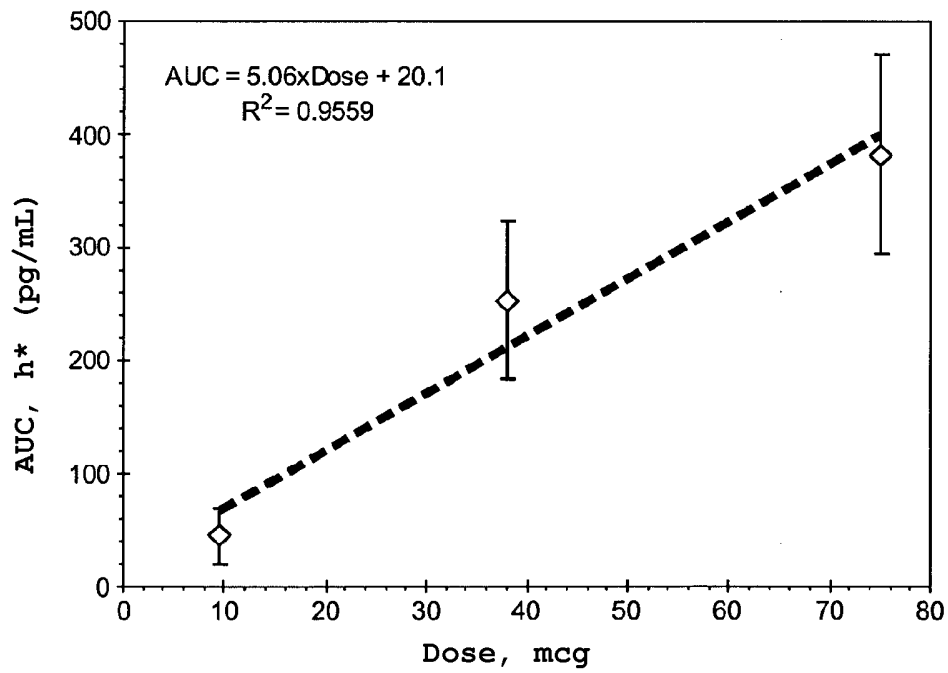
**FIG. 1****FIG. 2**

**FIG. 3****FIG. 4**

**FIG. 5A****FIG. 5B**

**FIG. 6**

**FIG. 7A****FIG. 7B**

**FIG. 8****FIG. 9**

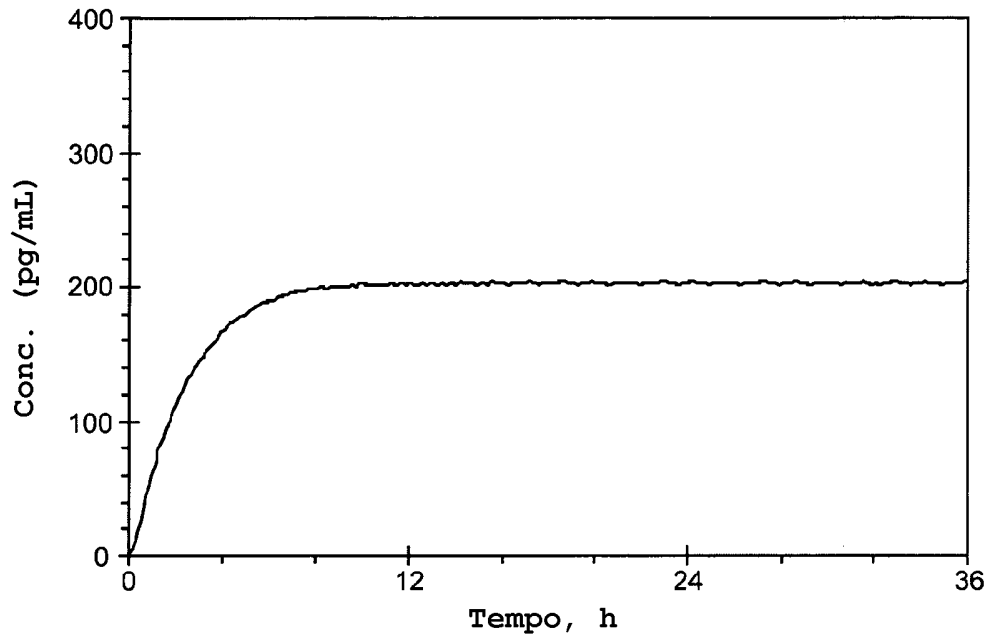
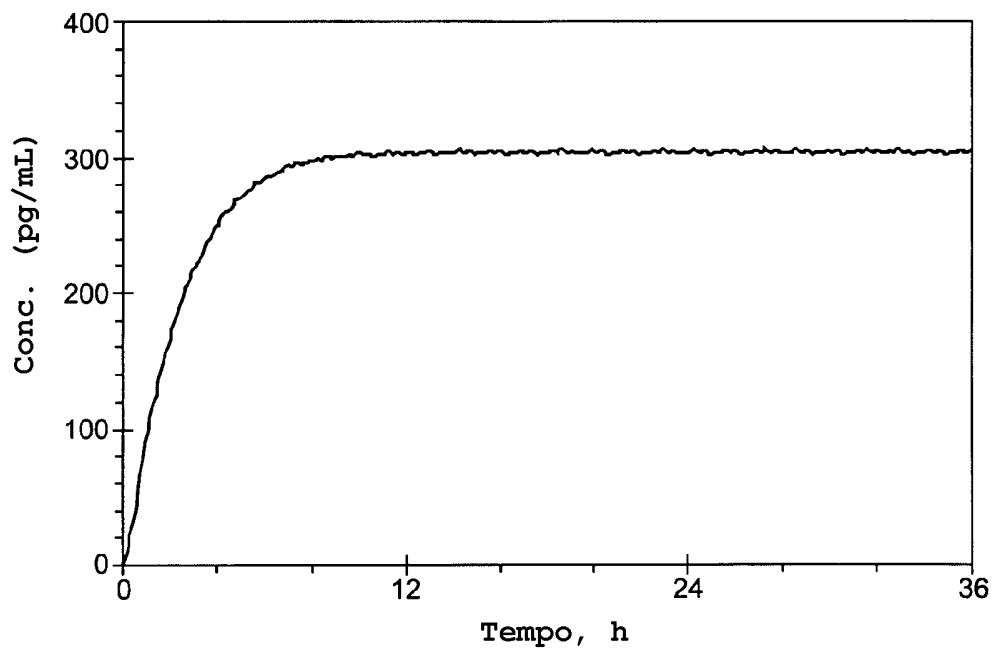
**FIG. 10A****FIG. 10B**

FIG. 11A

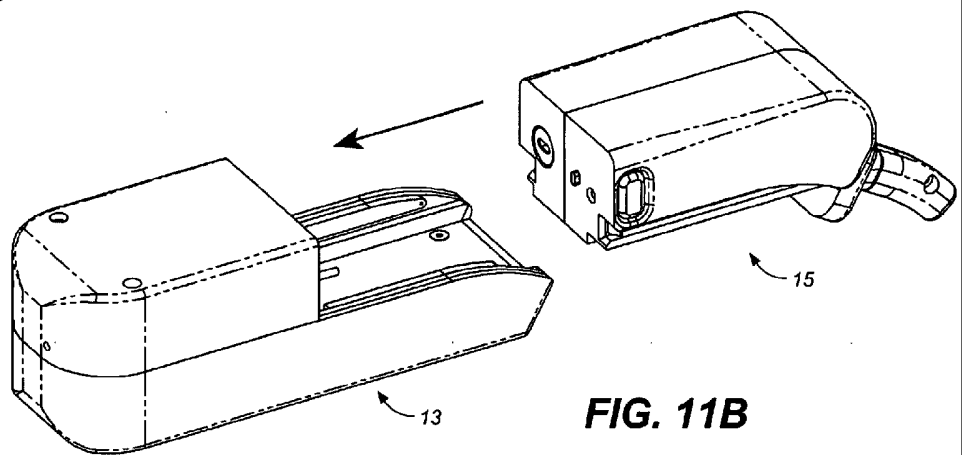
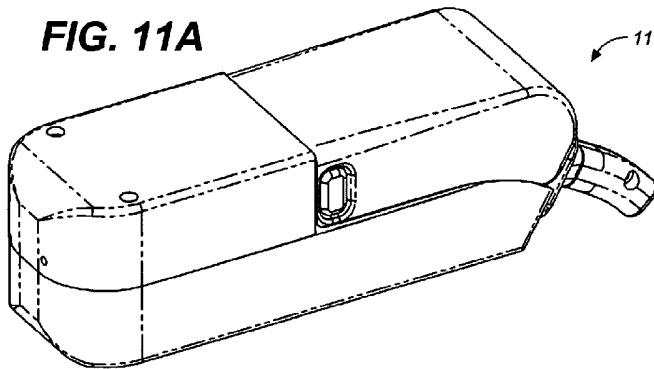
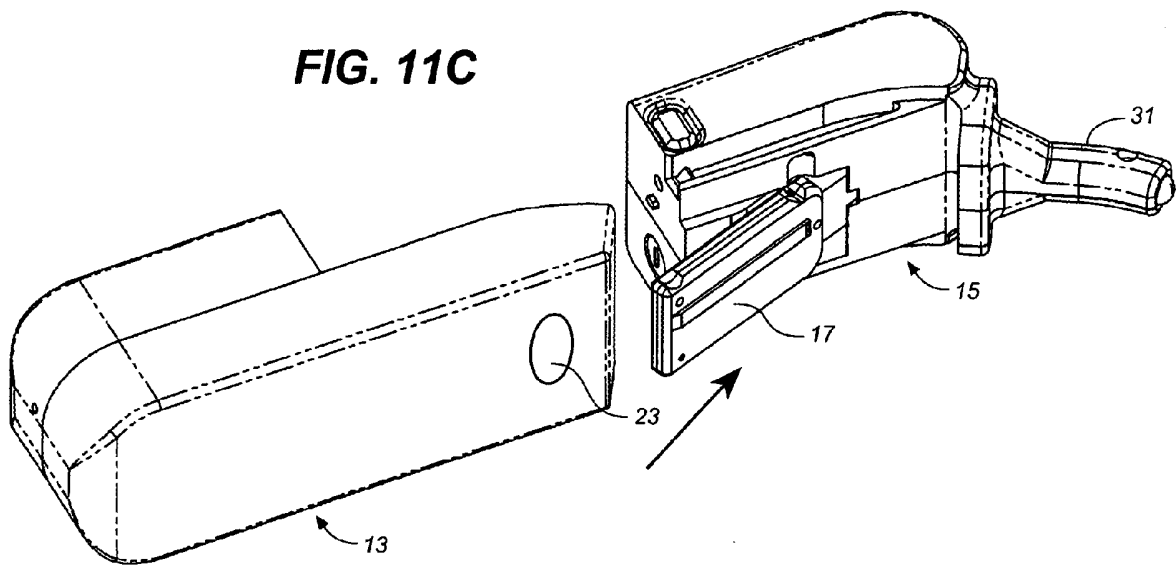
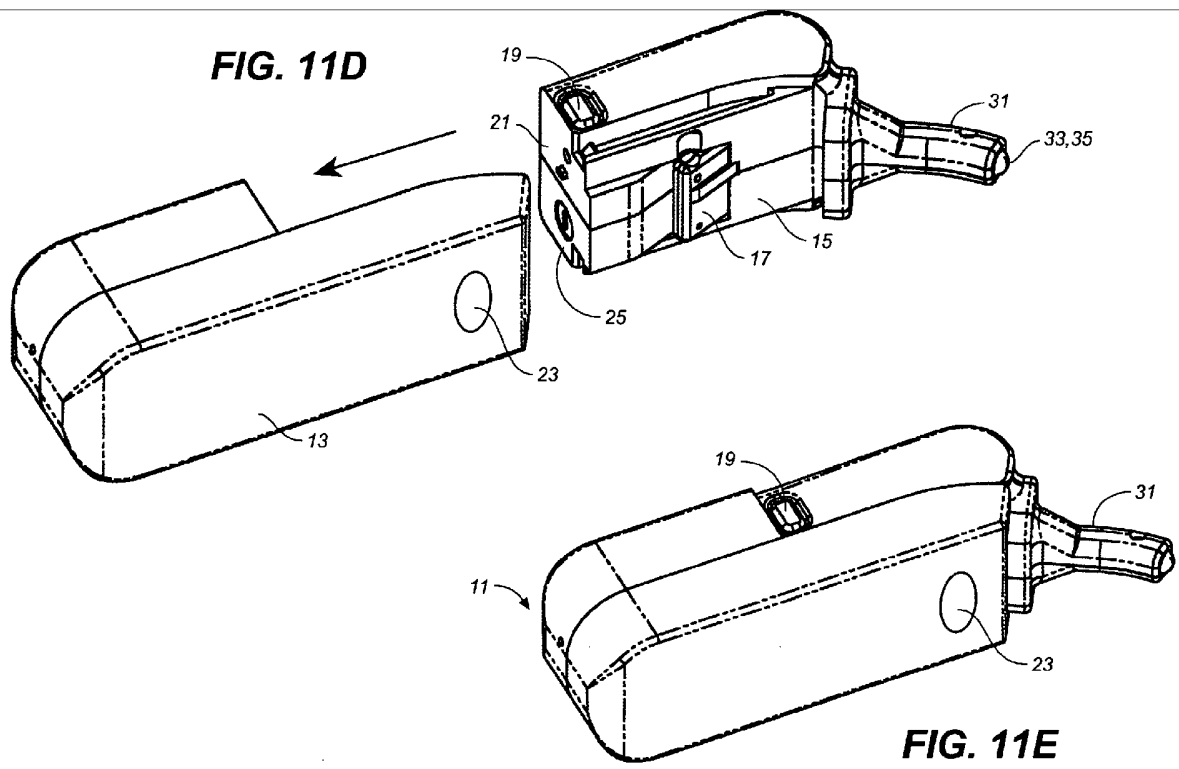


FIG. 11B

FIG. 11C





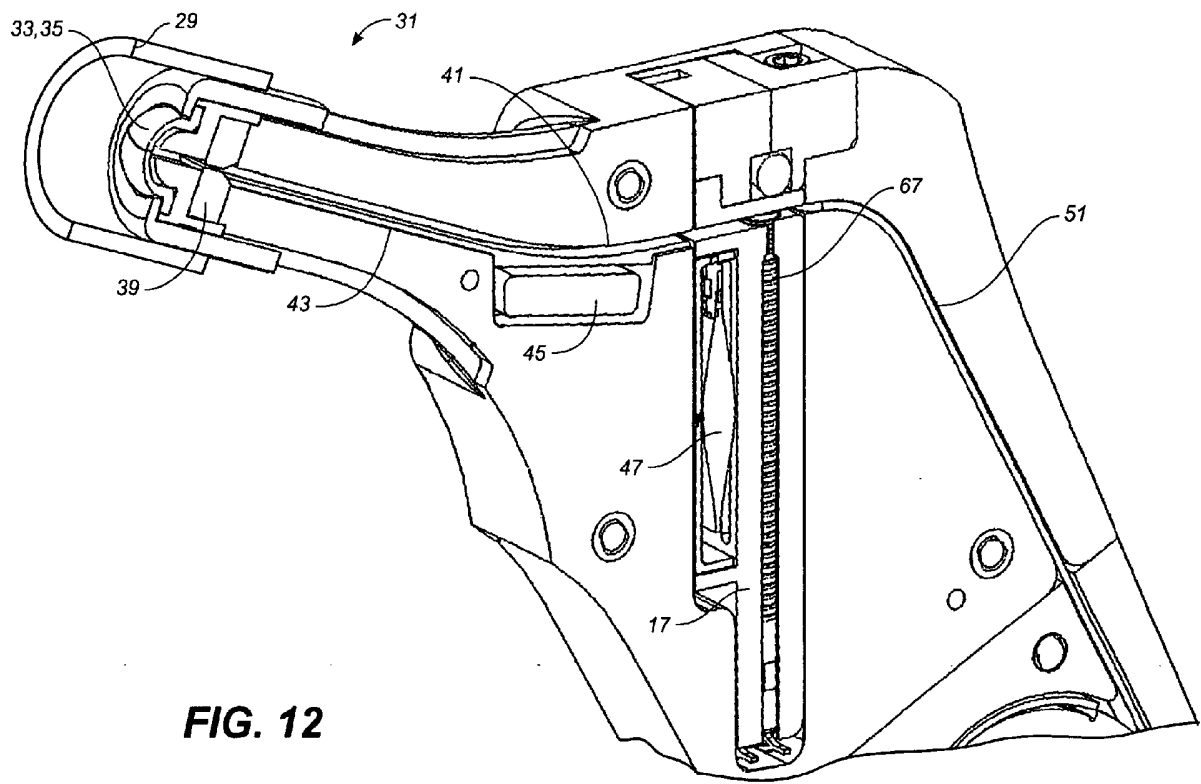


FIG. 12

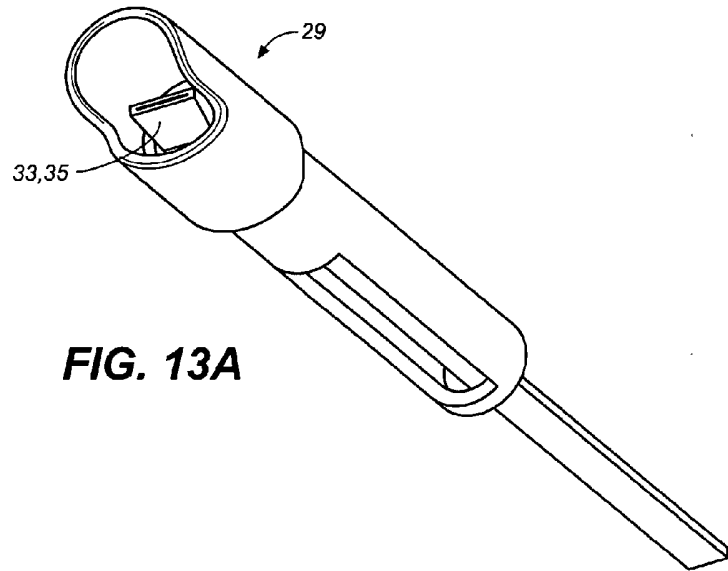


FIG. 13A

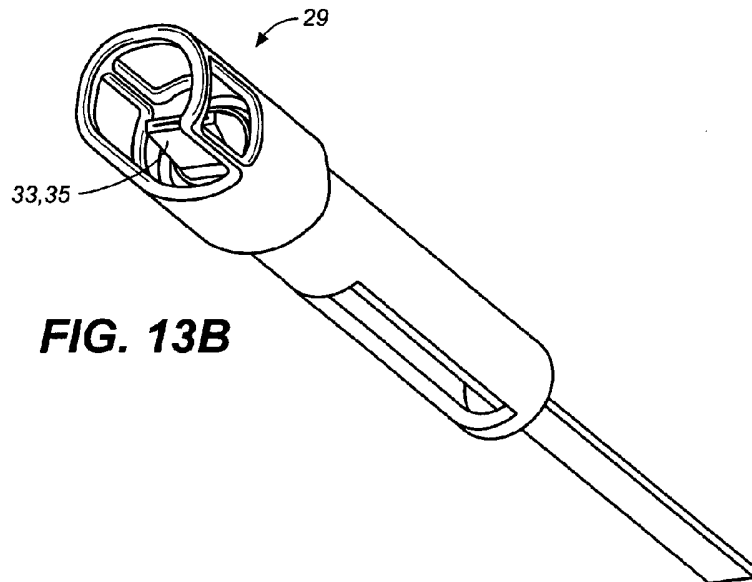


FIG. 13B

FIG. 14A

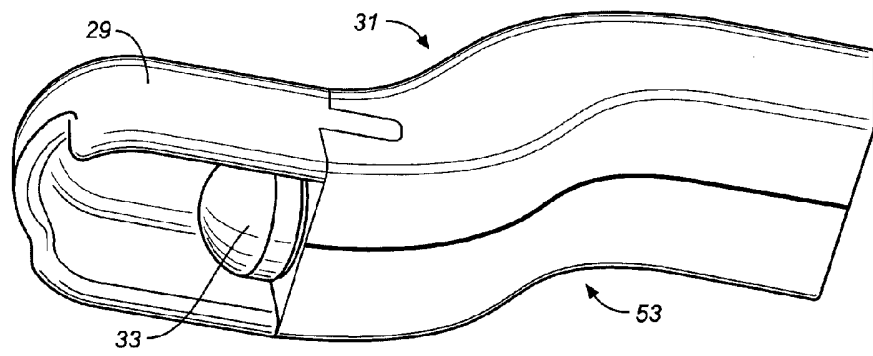
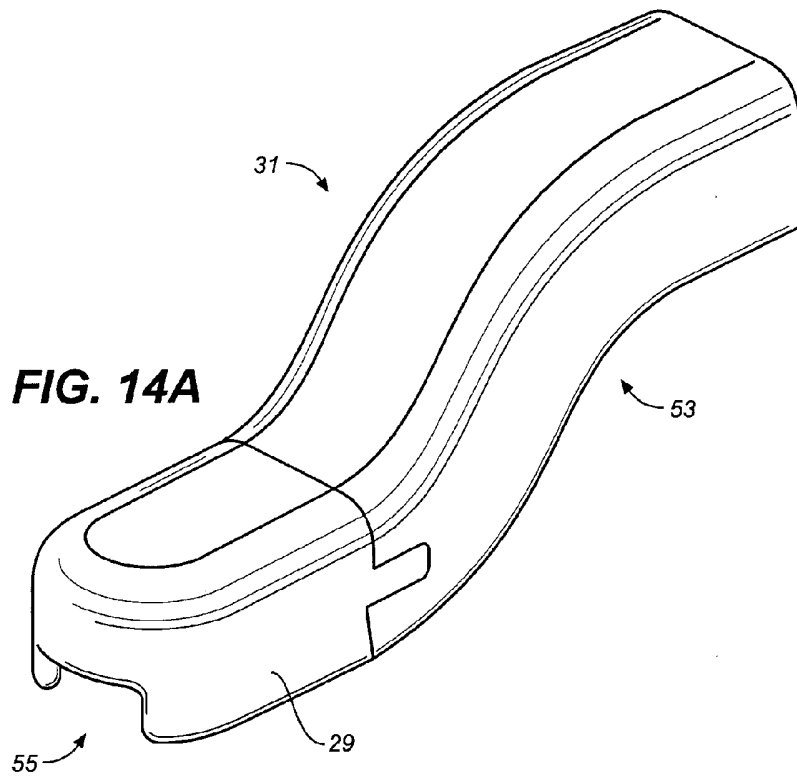


FIG. 14B

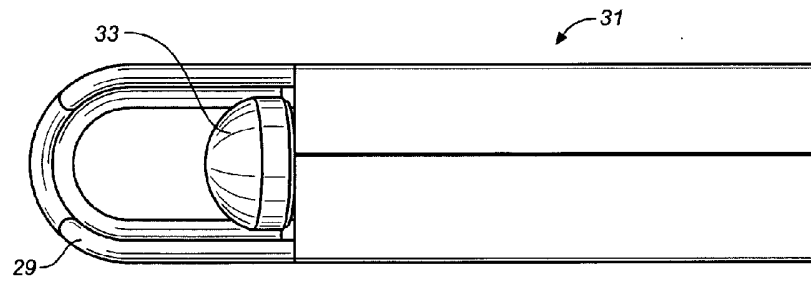
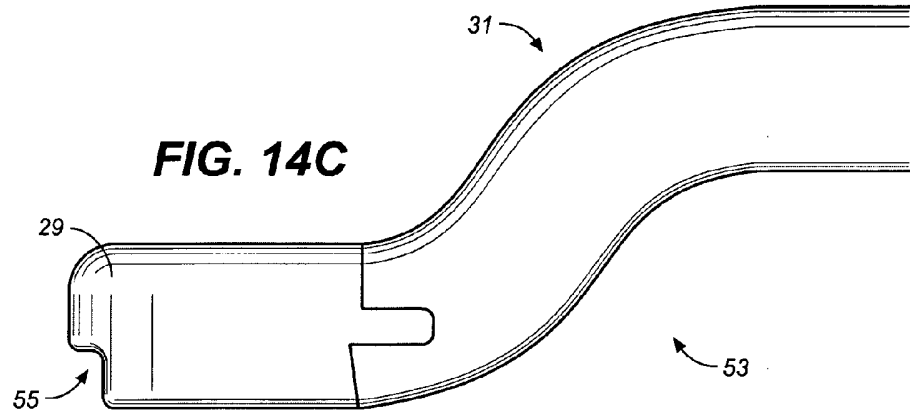
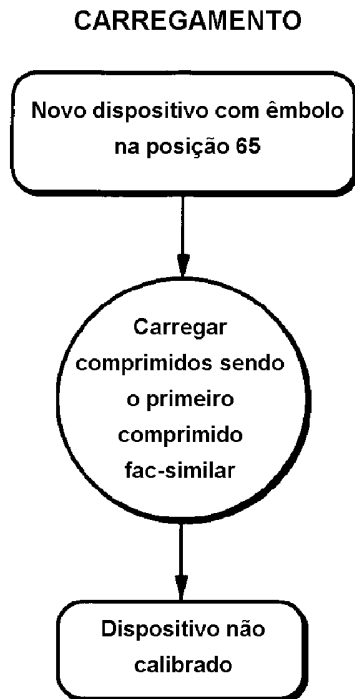
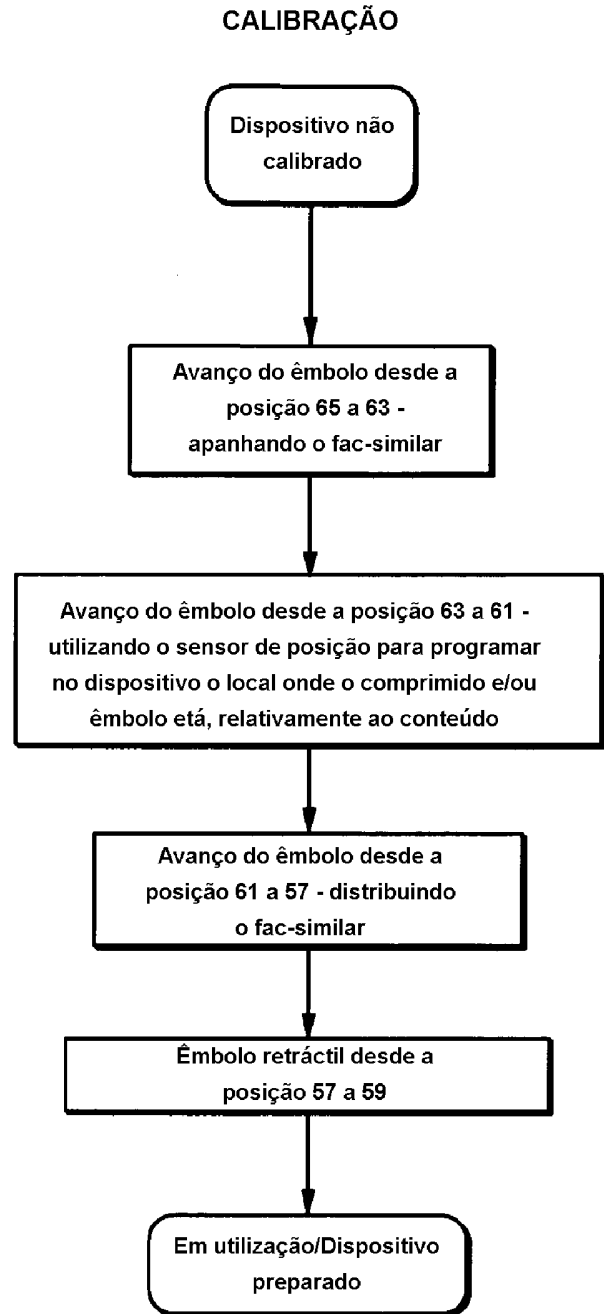


FIG. 14D

**FIG. 15A****FIG. 15B**

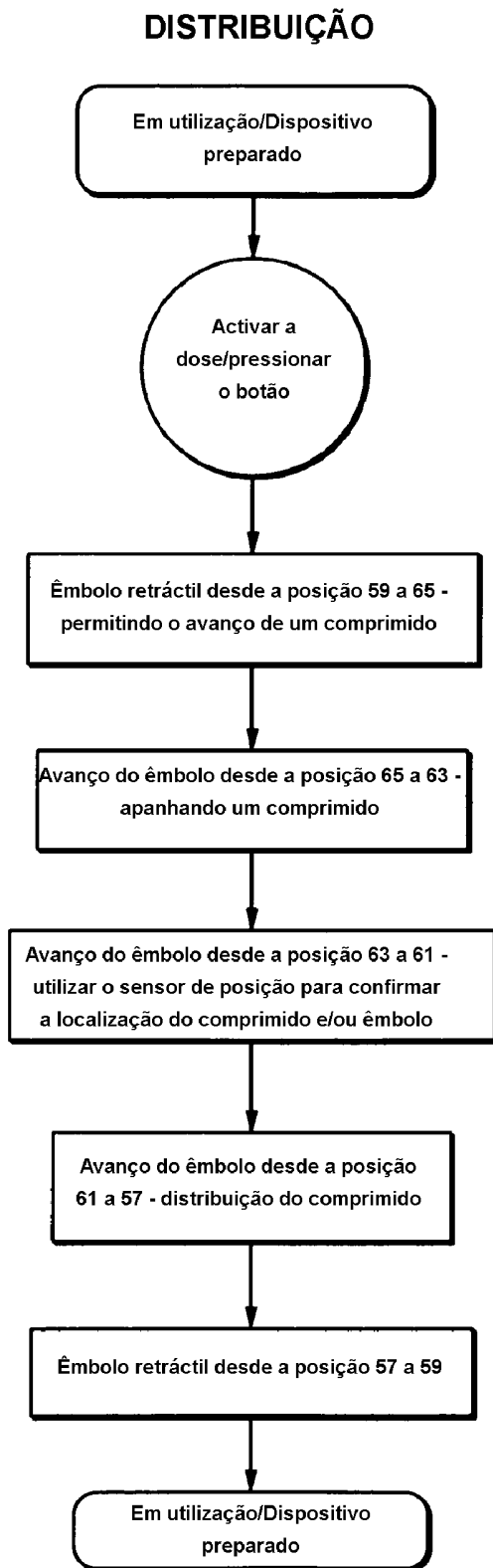
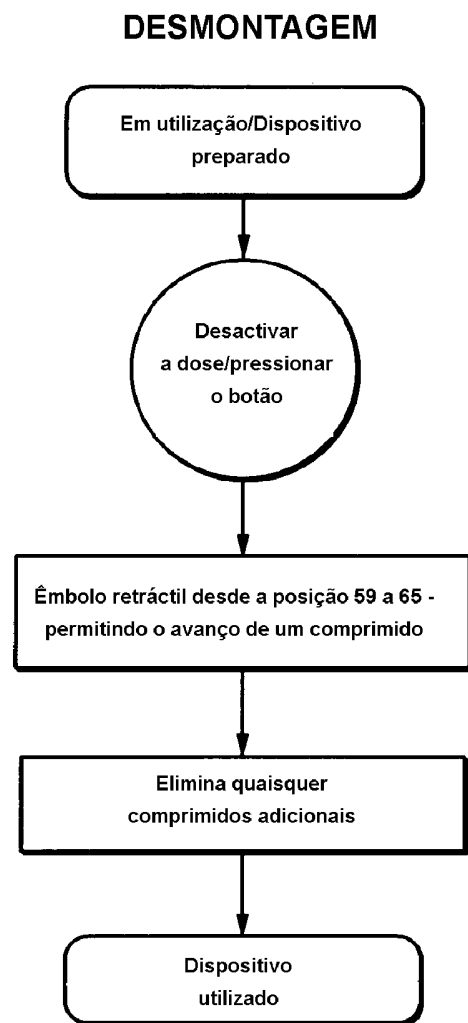
**FIG. 15C****FIG. 15D**

FIG. 16

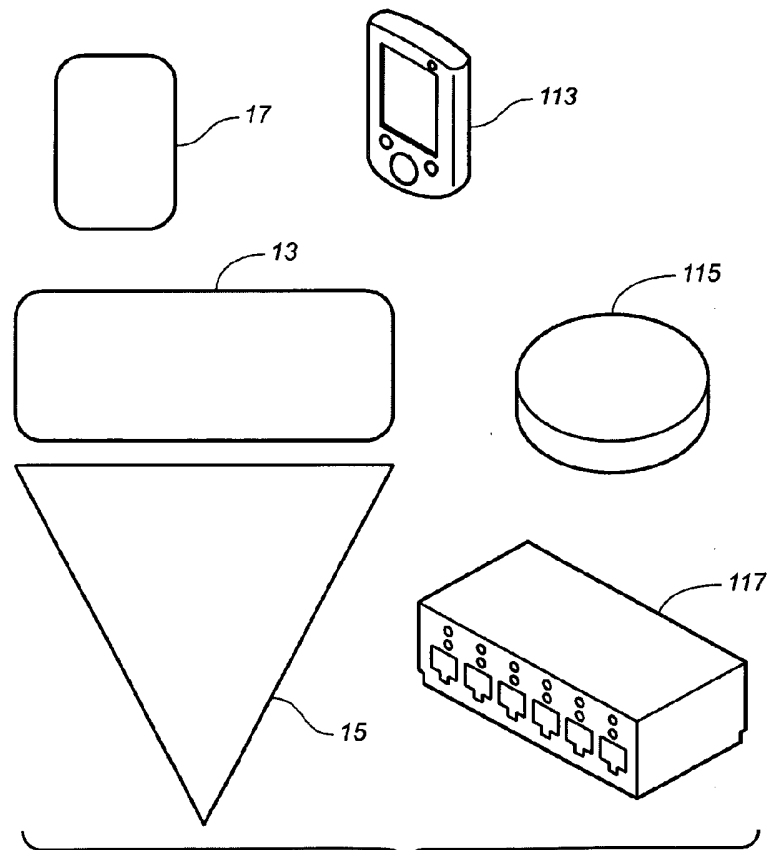
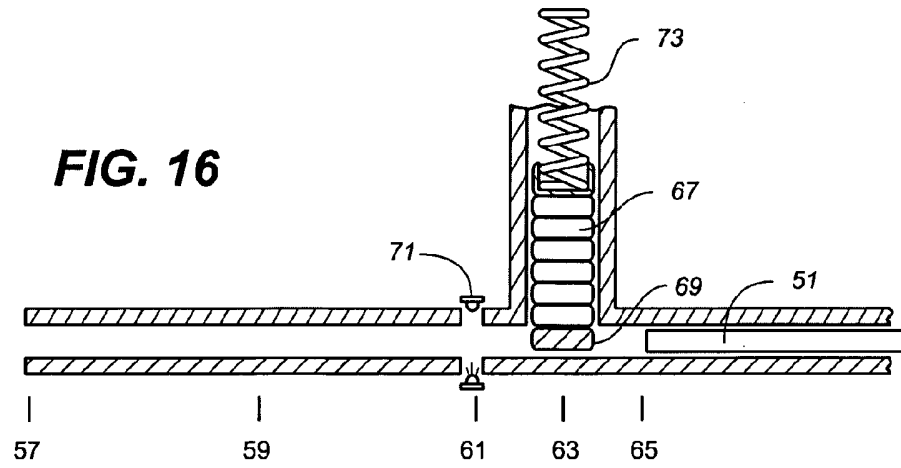
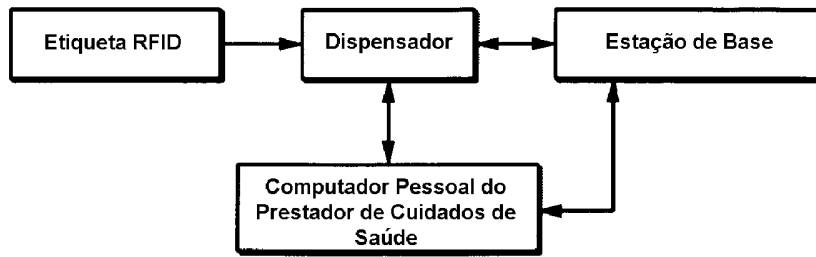
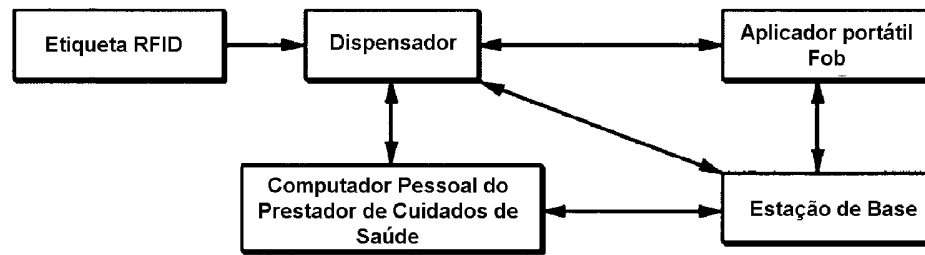
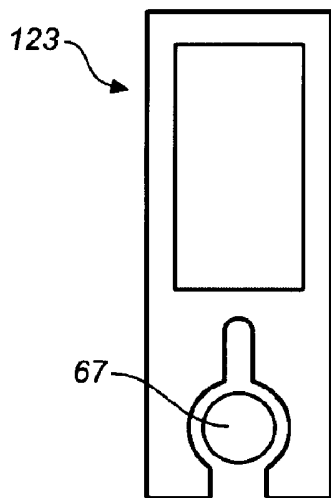
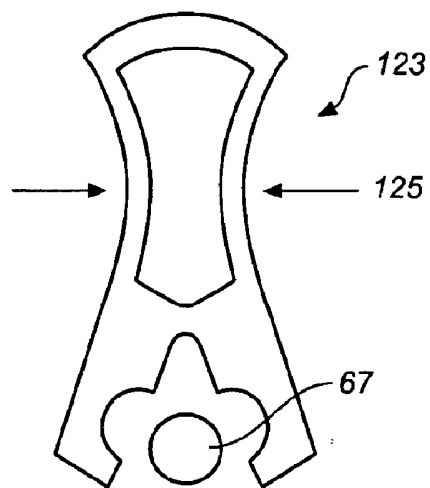


FIG. 17

**FIG. 18A****FIG. 18B****FIG. 19A****FIG. 19B**

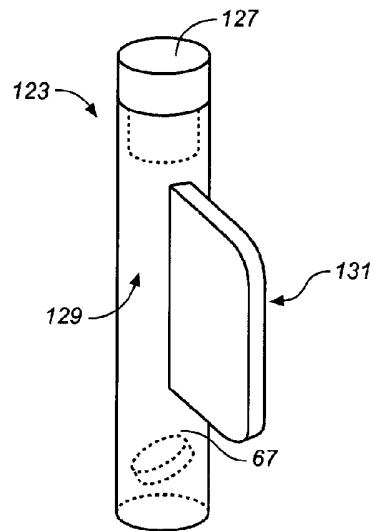


FIG. 20A

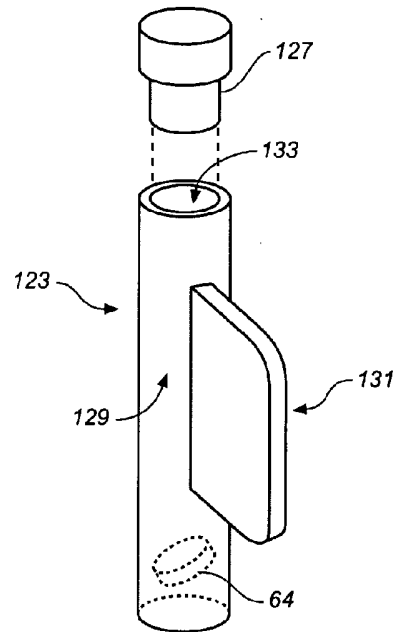


FIG. 20B

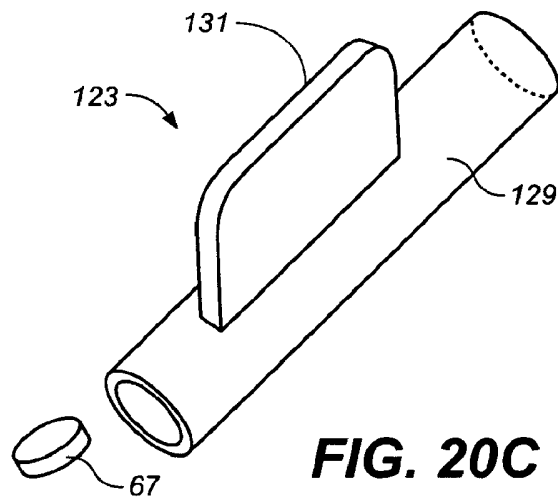


FIG. 20C

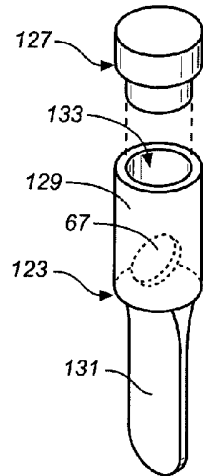


FIG. 21A

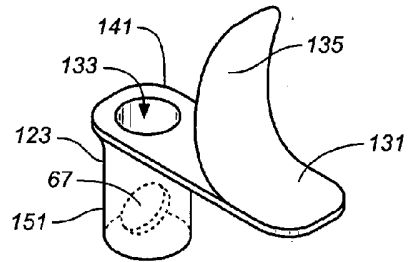


FIG. 21B

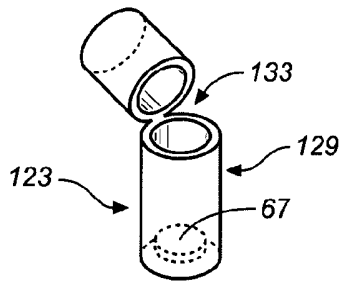


FIG. 21C

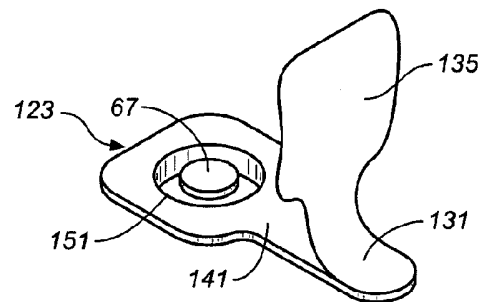


FIG. 21D

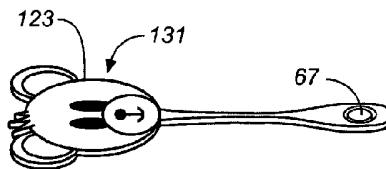


FIG. 21E

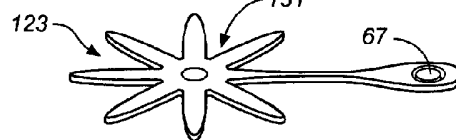


FIG. 21F

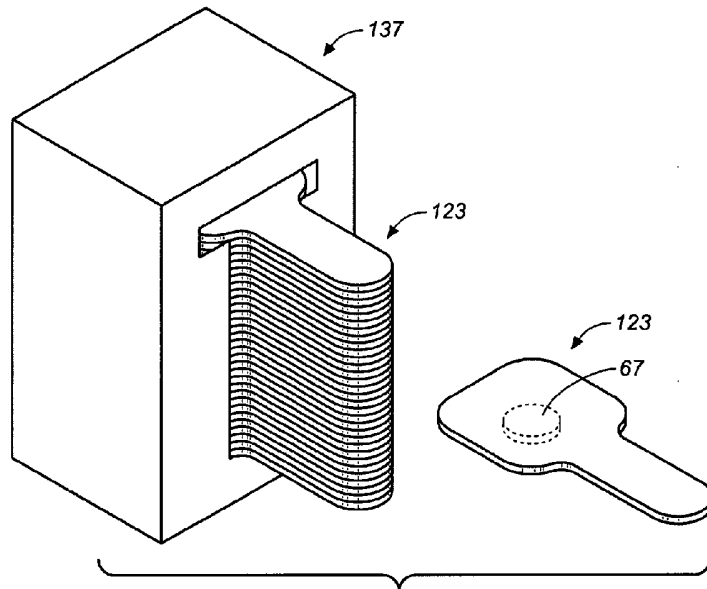


FIG. 22

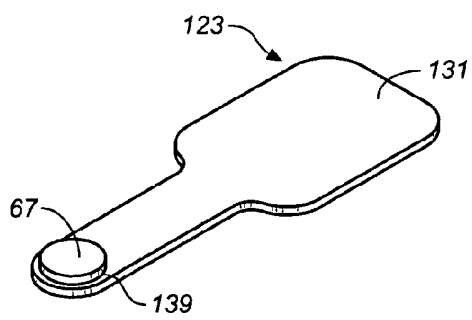


FIG. 23A

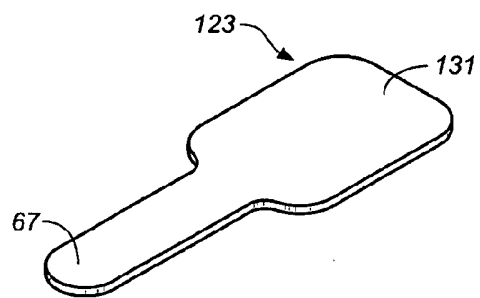


FIG. 23B

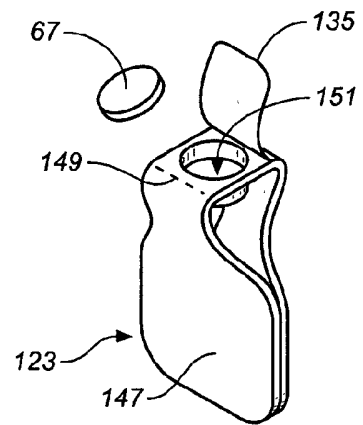
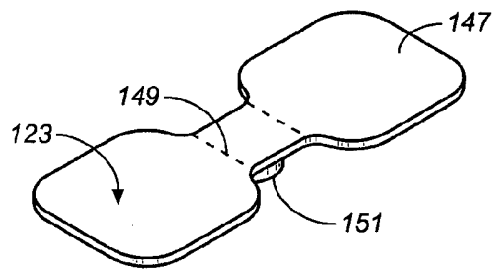
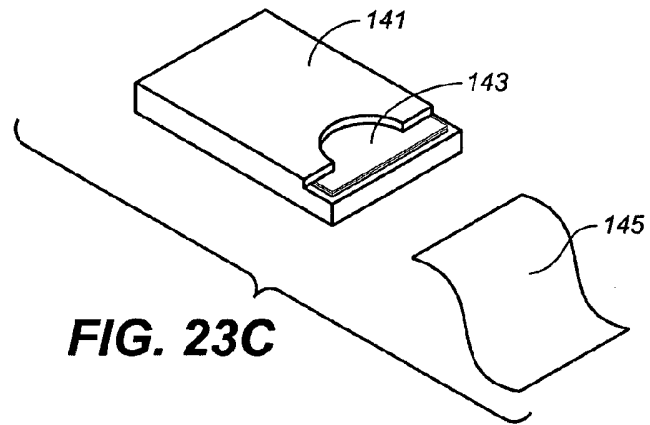


FIG. 25A

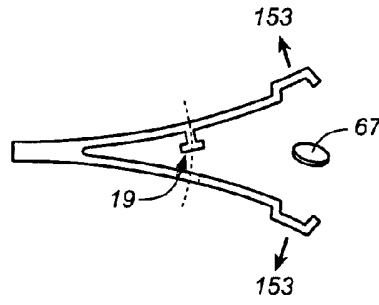


FIG. 25B

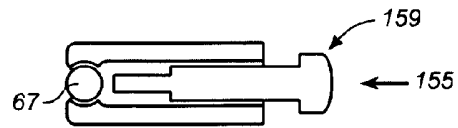


FIG. 25C

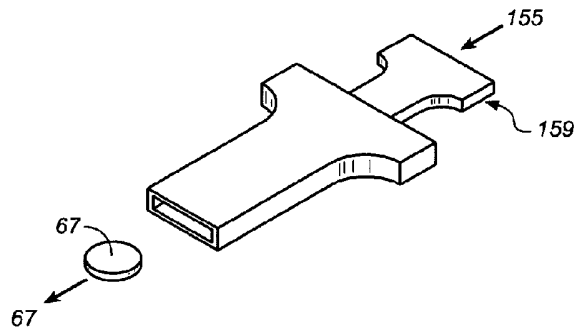
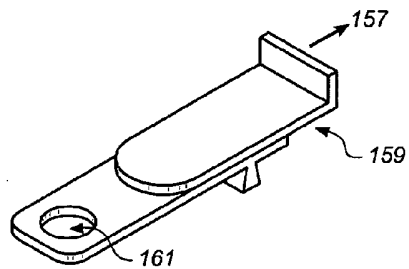


FIG. 25D



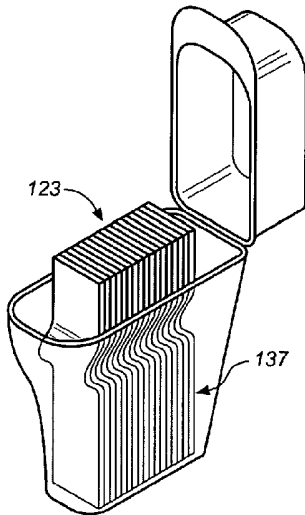


FIG. 26A

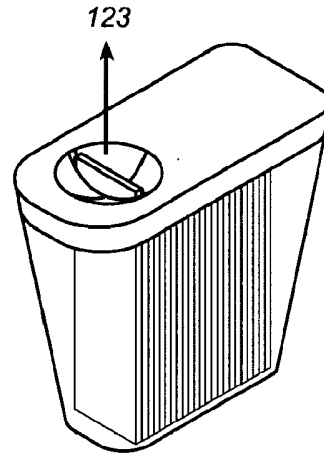


FIG. 26B

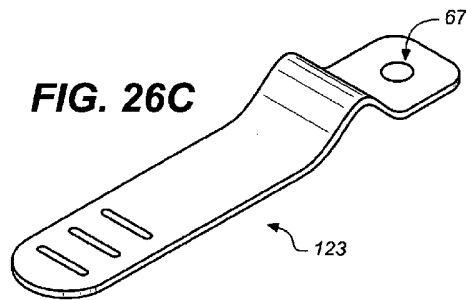


FIG. 26C

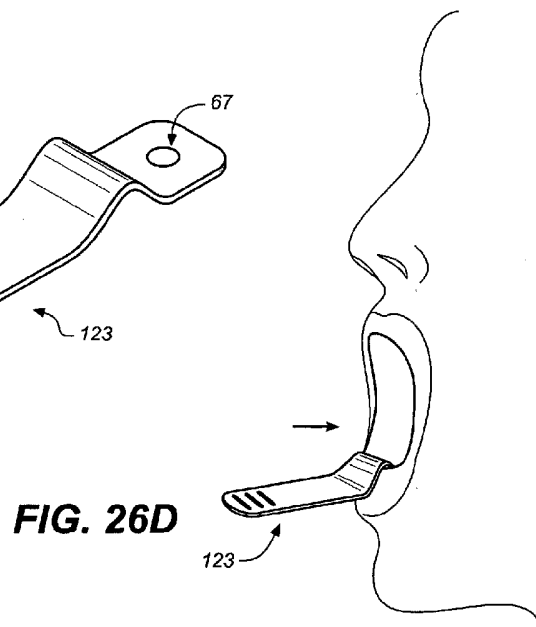


FIG. 26D

RESUMO

"FORMAS DE DOSAGEM DE PEQUENO VOLUME POR VIA TRANSMUCOSA ORAL CONTENDO SUFENTANILO PARA O TRATAMENTO DA DOR"

São divulgadas composições, métodos e sistemas para administração de formas de dosagem de fármaco de pequeno volume, contendo sufentanilo, à mucosa oral de um indivíduo.

