



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

(11) PI 0709057-9 B1



(22) Data do Depósito: 23/03/2007

(45) Data de Concessão: 30/06/2020

(54) Título: VEÍCULO MUCOSO BIOADESIVO DE LENTA LIBERAÇÃO, MÉTODO PARA PREPARAR UM VEÍCULO MUCOSO BIOADESIVO DE LENTA LIBERAÇÃO, E, USO DO VEÍCULO MUCOSO BIOADESIVO DE LENTA LIBERAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/22; A61K 31/522; A61K 31/4468; A61K 31/4178.

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2006 EP 06290480.0.

(73) Titular(es): ONXEO S.A; VECTANS PHARMA.

(72) Inventor(es): DOMINIQUE COSTANTINI; CAROLINE LEMARCHAND.

(86) Pedido PCT: PCT IB2007001662 de 23/03/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/110778 de 04/10/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/09/2008

(57) Resumo: VEÍCULO MUCOSO BIOADESIVO DE LENTA LIBERAÇÃO, MÉTODO PARA PREPARAR UM VEÍCULO MUCOSO BIOADESIVO DE LENTA LIBERAÇÃO, E, USO DO VEÍCULO MUCOSO BIOADESIVO DE LENTA LIBERAÇÃO. Um veículo de liberação lenta bioadesivo mucoso, compreendendo um princípio ativo e desprovido de amido, lactose, que pode liberar o princípio ativo por uma duração de mais do que 20 horas. Este veículo bioadesivo contém um diluente, um alquilsulfato de metal alcalino, um agente de aglutinação, pelo menos um polímero bioadesivo e pelo menos um polímero de liberação prolongada, bem como um método para sua preparação.

“VEÍCULO MUCOSO BIOADESIVO DE LENTA LIBERAÇÃO, MÉTODO PARA PREPARAR UM VEÍCULO MUCOSO BIOADESIVO DE LENTA LIBERAÇÃO, E, USO DO VEÍCULO MUCOSO BIOADESIVO DE LENTA LIBERAÇÃO”

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se a um veículo bioadesivo de lenta liberação, para a liberação prolongada e controlada de um princípio ativo, que pode ser usado em superfícies mucosas. Um processo para manufaturar o sistema bioadesivo, um método para suprir um ingrediente ativo a um mamífero, bem como métodos de tratar, curar ou evitar várias condições médicas são também descritos.

[0002] Fundamentos da Invenção e Técnica Anterior Relacionada

[0003] As membranas mucosas são revestimentos de origem ectodérmicas, cobertas com epitélio, e estão envolvidas na adsorção e secreção. Elas revestem várias cavidades corporais que são expostas ao ambiente externo, bem como órgãos internos, tais como as narinas, os lábios, orelhas, área genital, trato digestivo e o ânus. As partes do corpo caracterizando membranas mucosas incluem a maior parte do trato respiratório e o inteiro trato gastrointestinal, bem como a vagina, cérvix, o clitóris, a cobertura da glândula peniana e o lado interno do prepúcio. Muitas das membranas mucosas antes mencionadas secretam muco, que é um colóide viscoso contendo enzimas anti-sépticas, tais como lisozimas e imunoglobulinas e é produzido de mucinas e sais inorgânicos suspensos em água.

[0004] Um dos problemas associados com um sistema de suprimento bioadesivo para membranas mucosas é que a natureza lubrificante das membranas mucosas permite que a substância ativa seja retirada por lavagem ou diluída, diminuindo a biodisponibilidade dos medicamentos, de modo que o medicamento administrado não trata eficazmente a condição médica à mão. Outro problema é que, na cavidade oral, comer, beber e falar e a constante substituição da saliva com frequência realizam o suprimento da substância ativa.

[0005] Os sistemas de suprimento bioadesivo da mucosa oral são também bem conhecidos na técnica e são usados para tratar várias condições médicas. Estes sistemas de suprimento são geralmente feitos de carbômeros solúveis em água ou

polímeros insolúveis, que podem conter amido de milho como um agente desintegrante e/ou lactose como um diluente ou aglutinante. Geralmente, o suprimento do princípio ativo é um durante um período de menos do que 11 horas. Assim, nestes sistemas de suprimento de medicamento o veículo tem que ser substituído pelo menos duas vezes por dia.

[0006] Por exemplo, a Patente U.S. No. 5.643.603 descreve uma composição de um veículo de suprimento sustentado bioadesivo para administração de medicamento, composição esta é composta de uma mistura de amido pré-gelatinizado e um polímero sintético, tal como ácido poliacrílico, hidroxietil celulose, carboximetil celulose, PVA, PVP e PEG (95%) e um medicamento (0,1 a 5%). Este bioadesivo pode ser aderido à mucosa ou dentes e foi julgado suprir o medicamento durante um período de sete horas.

[0007] Outra forma de um tablete bioadesivo é descrita na Patente U.S. No. 6.248.358, em que o ingrediente ativo é protegido da água e do meio-ambiente circundante. Este tablete contém 5 a 50% em peso de hidroxipropilmetilcelulose, 0,5 a 25% em peso de amido de milho, 1 a 50% em peso de lactose, 0,5 a 10% em peso de policarbofil reticulado insolúvel em água e 1 a 75% em peso de carbômero ou carbômero 974P. Este tablete de liberação sustentada hidratado pode suprir o ingrediente ativo à corrente sangüínea via a cavidade vaginal ou bucal do paciente.

[0008] Uma forma de dosagem sólida bioadesiva é descrita na Patente U.S. No. 6.303.147, que tem 0,001 a 10% de um ingrediente ativo, 80 a 98% de amido pré-gelatinizado, 1 a 10% de um polímero formador de matriz hidrofílica, tal como ácido poliacrílico, carbômero, hidroxietilcelulose, HPMC, carboximetilcelulose, PVA ou misturas destes polímeros hidrofílicos, 0,2 a 5% de estearil fumarato de sódio e 0 a 1% de um deslizante. Ela pode ser usada para administração bucal, nasal, retal ou vaginal. O tempo de adesão destes tabletes é de cerca de nove horas.

[0009] A Patente U.S. No. 6.916.485 descreve um sistema terapêutico bioadesivo de liberação prolongada, contendo de 10 a 2000 mg de ingrediente ativo, 50% em peso de proteínas naturais, pelo menos 20% em peso de concentrado de proteína de leite, 10 a 20% em peso de um polímero hidrofílico, um excipiente de compressão, tal

como amido de milho, lactose ou poliol e 3,5 a 10% em peso de alquilsulfato de metal alcalino. Este sistema é um tablete mucoadesivo para suprimento à mucosa.

[0010] Todas as patentes emitidas acima utilizam amido de milho como um agente ou agentes desintegrantes, que representam um papel na liberação prolongada do ingrediente ativo. Também todas estas patentes descrevem o uso de lactose como um diluente ou como um agente de aglutinação em suas formulações. As Patentes U.S. Nos. 5.643.603, 6.303.147 e 6.916.485 descrevem o suprimento do princípio ativo entre 7 a 13 horas.

[0011] Entretanto, muitas pessoas são intolerantes à lactose ou são alérgicas ao milho. Portanto, sistemas de suprimento mucoso contendo lactose ou milho são impossíveis de usar por esta população de pessoas.

[0012] Além disso, em muitos dos sistemas bioadesivos de liberação lenta acima mencionados a formulação de princípios ativos de baixa solubilidade ou insolúveis em água é difícil. Várias categorias de agentes medicinais, tais como antivirais, analgésicos, antiinflamatórios, antibióticos e anti-sépticos têm membros que são de difícil formulação e administração devido a sua baixa solubilidade ou insolubilidade em água. Um exemplo de um anti-séptico com baixa solubilidade aquosa é iodo, que se cristaliza quando colocado em água. Outro exemplo de um analgésico insolúvel que é difícil de formular é base de fentanila. Numerosos agentes antivirais e imunossuppressores, tais como aciclovir, são também de difícil formulação, têm fraca penetração percutânea e têm complicações surgindo devido à administração intramuscular em um pH fortemente alcalino de 10 – 11.

[0013] Por exemplo, a absorção oral do aciclovir é altamente variável, com uma biodisponibilidade variando de 15% e 30%. Em pacientes o regime de tratamento sistêmico é de tabletes de 200 mg, cinco vezes por dia. Além disso, após administração sistêmica do aciclovir oralmente, concentrações pico de aciclovir são encontradas na saliva na extremidade mais baixa da dose inibitória de 50% do vírus do herpes simples-1. O tratamento local de aciclovir como um creme é também fraco, devido à fraca absorção percutânea. Este creme deve ser aplicado pelo menos 5 vezes por dia durante um período de 5 dias.

[0014] Os pacientes sendo tratados de doenças malignas ou HIV têm mais complicações orais associadas com sua doença particular, devido à imunossupressão. Por exemplo, algumas das mais comuns manifestações orais em pessoas que são infectadas com AIDS incluem infecções bacterianas, tais como doença gengivo-periodontal, infecções fúngicas tais como Candidíase, infecções virais tais como vírus de Epstein-Barr, leucoplaquia pilosa oral, vírus do herpes simples-1, vírus da varicela-zoster, vírus do papiloma humano, citomegalovírus, neoplasmas tais como sarcoma e linfoma de Kaposi e outras lesões orais, incluindo úlceras orais e dilatação da glândula salivar. A dor oral pode ser associada com cada uma destas complicações.

[0015] Igualmente, as pessoas sofrendo quimioterapia e radiação da cabeça/pescoço também têm complicações orais, incluindo mucosite, infecção, disfunção da glândula salivar, disfunção de gosto, infecções virais, fúngicas e bacterianas, xerostomia e mucosite gastrointestinal, causada pelas modificações secundárias da cavidade oral. Em cerca de 40% dos pacientes sofrendo quimioterapia ocorre mucosite oral ulcerativa. Em pacientes sofrendo irradiação do pescoço, ocorre mucosite oral ulcerativa em quase todos os casos.

[0016] Portanto, há necessidade de acomodarem-se múltiplos medicamentos tratando diferentes complicações médicas em um único sistema de suprimento de medicamento, para evitar-se a múltipla administração de diferentes medicamentos.

[0017] Além disso, quando muitos dos medicamentos são administrados para tratar as complicações orais, eles têm que ser administrados muito freqüentemente, uma vez que eles são geralmente liberados pelo sistema de suprimento bioadesivo durante um período de tempo de cerca de 7 a 13 horas. O sistema de suprimento bioadesivo assim tem que ser mudado freqüentemente, o que pode resultar em carga adicionada ao mamífero recebendo tal tratamento.

[0018] Assim, há problemas associados na técnica anterior para suprimento mucoso que pode suprir o princípio ativo para tratar várias complicações médicas durante um longo período de tempo e, mais especificamente, maior do que 20 horas. Além disso, há problemas também associados com a técnica anterior com respeito ao

suprimento de princípios ativos, que têm baixa solubilidade aquosa ou são insolúveis. Além disso, há uma necessidade na técnica de diminuir a ingestão de múltiplos medicamentos para tratar diferentes condições médicas.

[0019] Portanto, é um objetivo da presente invenção superar as deficiências dos sistemas de suprimento de bioadesivo da técnica anterior.

[0020] É um objetivo da presente invenção fornecer um veículo de liberação lenta bioadesivo para suprimento mucoso de um ingrediente ativo por pelo menos 20 horas de duração.

[0021] É outro objetivo da presente invenção fornecer um veículo de liberação lenta de bioadesivo para suprimento mucoso de um princípio ativo solúvel ou insolúvel.

[0022] É ainda outro objetivo da presente invenção fornecer um veículo de liberação lenta de bioadesivo de suprimento mucoso, em que o princípio ativo pode ser administrado uma vez por dia.

[0023] Outro objetivo da presente invenção é fornecer um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação, em que o princípio ativo possa ser liberado imediatamente e em seguida liberado durante um período prolongado de tempo maior do que 20 horas.

[0024] É ainda outro objetivo da presente invenção fornecer um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação, que possa conter pelo menos dois diferentes princípios ativos.

[0025] É ainda outro objetivo da presente invenção fornecer um processo para manufaturar um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação sem lactose ou amido de milho.

[0026] É outro objetivo da presente invenção fornecer um processo para manufaturar um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação, que possa suprir um princípio ativo solúvel ou insolúvel.

[0027] Ainda outro objetivo da presente invenção é um método para suprir um princípio ativo a um mamífero, especialmente mamíferos que sejam imunodepressivos.

[0028] Métodos de tratar, curar ou evitar várias condições médicas e doenças são

também objetivos da presente invenção.

[0029] Métodos de tratar, curar ou evitar doenças relativas à mucosa, tais como doenças bucais, são também objetivos da presente invenção.

[0030] O uso do veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação para a manufatura de medicamentos para tratar, curar ou evitar certas doenças é também um objetivo da presente invenção.

[0031] Estes e outros objetivos são alcançados pela presente invenção, como evidenciado pelo resumo da invenção, descrição das formas de realização preferidas e as reivindicações.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0032] A presente invenção fornece um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação, compreendendo um agente umectante compreendendo pelo menos um princípio ativo compreendendo 1 a 75% em peso de um diluente e 1 a 10% em peso de um alquilsulfato de metal alcalino e, ainda, compreendendo 0,5 a 5% em peso de um agente de aglutinação e 5 a 80% em peso de pelo menos um polímero bioadesivo, selecionado do grupo de polímeros naturais, em que ditos polímeros naturais são polissacarídeos ou proteínas naturais de origem animal ou origem vegetal ou polímeros sintéticos e suas misturas e 5% a 80% em peso de pelo menos um polímero que fornece uma liberação sustentada do princípio ativo.

[0033] O pelo menos um polissacarídeo que pode ser usado na presente invenção inclui quitosana, alginato, carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, ciclodextrina, hialuronato de sódio e goma xantana.

[0034] A pelo menos uma proteína natural de origem vegetal ou origem animal que pode ser usada na presente invenção inclui proteína natural do leite, proteína natural da ervilha, proteína natural de soja, proteína natural da batata, proteína natural do trigo e proteína gliadina.

[0035] O pelo menos um polímero sintético que pode ser usado na presente invenção inclui carbômero, álcool polivinílico e polímeros acrílicos.

[0036] O pelo menos um princípio ativo que pode ser usado na presente invenção

inclui analgésicos, anestésicos tais como lidocaína, antálgicos, agentes antivirais, agentes antiinflamatórios, agentes antieméticos, antibióticos e anti-sépticos. Dois ou mais diferentes princípios ativos além dos mencionados acima, incluindo agentes antivirais com diferente espectro do que aqueles descritos acima, um agente antifúngico e um agente salivar podem também ser formulados no veículo bioadesivo da presente invenção.

[0037] Em outro aspecto, a presente invenção também fornece um método para preparar um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação compreendendo:

- a) granular uma mistura de pelo menos um princípio ativo com um alquilsulfato de metal alcalino, um diluente e um agente de aglutinação;
- b) misturar dita mistura granulada com pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um polímero de liberação sustentada e pelo menos um agente de compressão; e
- c) comprimir a mistura misturada obtida em b).

[0038] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece um método para suprir um princípio ativo a um mamífero, dito método compreendendo administrar mucosalmente a um mamífero em necessidade de dito princípio ativo um veículo bioadesivo de lenta liberação, compreendendo um agente umectante compreendendo pelo menos um princípio ativo, 1 a 75% em peso de um diluente e 1 a 10% em peso de um alquilsulfato de metal alcalino e ainda compreendendo 0,5 a 5% em peso de um agente aglutinante e 5 a 80% em peso de pelo menos um polímero bioadesivo selecionado do grupo de polímeros naturais, em que ditos polímeros naturais são polissacarídeos ou proteínas naturais de origem animal ou origem vegetal ou polímeros sintéticos e suas misturas e 5 a 80% em peso de pelo menos um polímero que fornece uma liberação sustentada do princípio ativo.

[0039] Métodos de aliviar, tratar, evitar ou curar várias condições médicas também são uma parte da presente invenção. Assim, condições ou doenças médicas tais como herpes orofacial-vírus do herpes simples 1 (HSV-1), herpes genital-vírus do herpes simples 2 (HSV-2), mucosite oral, infecções fúngicas tais como candidíase, infecções virais tais como vírus Epstein-Barr, leucoplaquia pilosa oral, vírus da varicela-zoster,

vírus do papiloma humano, citomegalovírus, sarcoma de Kaposi devido ao herpes humano V8 e verrugas genitais devidas ao vírus do papiloma humano e outras lesões orais incluindo úlceras orais e perturbação da glândula salivar, flora oral alterada (flora bacteriana diminuída), disfunção do gosto, periodontite, xerostomia (disfunção da glândula salivar), mucosite gastrintestinal causando mudanças secundárias no status oral, incluindo inflamação, dor intacta e oral higiênica e dietética podem ser tratados usando-se o veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação da presente invenção.

[0040] Os métodos de aliviar, tratar, evitar ou curar as condições médicas acima empregando-se o veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação da presente invenção podem ser usados para tratar mamíferos imunocomprometidos.

[0041] O uso de veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação da presente invenção para a manufatura de um medicamento para aliviar, tratar, evitar ou curar doenças relativas à mucosa ou doenças bucais ou doenças genitais é também provido na presente invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0042] A Fig. 1 é uma representação esquemática do processo da presente invenção.

[0043] A Fig. 2 é um gráfico mostrando o diâmetro da malha de tamanhos graduados obtidos pela formulação da presente invenção, em comparação com a formulação descrita na U.S. 6.916.485.

[0044] A Fig. 3 é um gráfico mostrando a dissolução de aciclovir do veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção durante o tempo em horas. Dosagens de 50 mg e 100 mg foram usadas.

[0045] A Fig. 4 é um gráfico mostrando a concentração de aciclovir no plasma durante o tempo em horas, empregando-se o veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção, em comparação com aquela de um tablete de aciclovir oral.

[0046] A Fig. 5 é um gráfico mostrando a concentração de aciclovir na saliva durante o tempo em horas, usando-se o veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção, em comparação com aquela de um tablete de aciclovir oral.

[0047] A Fig. 6 é um gráfico mostrando a concentração de aciclovir nos lábios

durante o tempo em horas, usando-se o veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção, em comparação com aquela de um tablete de aciclovir oral.

[0048] A Fig. 7 é um gráfico mostrando a força de adesão do veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção, usando-se diferentes agentes bioadesivos.

DESCRIÇÃO DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS DA INVENÇÃO

[0049] Como aqui usado, o termo “mucoso” abrange suprimento oral / bucal, vaginal, esofágico, nasal e retal.

[0050] O termo “bioadesivo” refere-se a qualquer adesivo que interfaceie com o tecido vivo e/ou fluido biológico.

[0051] Pelo termo “veículo” pretendemos significar qualquer objeto que possa transportar pelo menos um princípio ativo.

[0052] Como aqui usados, as expressões e termo “princípio ativo”, “medicamento” e “ingrediente ativo” são usados intercambiavelmente. O princípio ativo é usado para aliviar, tratar ou evitar uma condição ou doença médica. Em alguns exemplos, o princípio ativo pode ser usado para curar uma condição ou doença médica.

[0053] “Condição médica” e “doença” são também usados intercambiavelmente aqui e referem-se a qualquer condição em um mamífero ou uma de suas partes que deteriore o funcionamento normal do mamífero. Esta deterioração pode resultar em enfermidade ou doença caracterizada por certos sintomas e descobertas físicas sofridas por um mamífero.

[0054] O termo “mamífero” abrange qualquer um dos vários animais vertebrados de sangue quente da classe Mamíferos, incluindo humanos, caracterizado por uma cobertura de cabelo na pele e, na fêmea, glândulas mamárias produtoras de leite, para nutrição do recém-nascido.

[0055] Como aqui usado, o termo “bucal” significa da, relativo à, envolvendo a ou situando-se na boca.

[0056] Como aqui usado, o termo “diluyente” significa um agente de diluição e abrange tais agentes que são diluentes insolúveis e diluentes solúveis.

[0057] O termo “aglutinante”, quando aqui usado, refere-se a qualquer película farmacêuticamente aceitável que possa ser usada para ligar entre si os componentes

ativos e inertes do veículo, para manter partes coesivas e distintas. Os aglutinantes fornecem a matriz de que o princípio ativo é gradualmente secretado.

[0058] Como aqui usada, a expressão “tempo de residência” referir-se-á ao tempo durante o qual o veículo colocado na superfície mucosa alvo permanecerá substancialmente intacto.

[0059] Similarmente, por todo o texto, a expressão “liberação lenta” ou “liberação sustentada” é usada intercambiavelmente e significa que o princípio ativo é liberado imediatamente pós 30 minutos e então durante um período prolongado de tempo de pelo menos 15 horas ou pelo menos 18 horas ou pelo menos 20 horas ou pelo menos 24 horas e até 36 horas.

[0060] Pelo termo “insolúvel”, quando referindo-se ao princípio ativo, pretendemos significar que o medicamento pode se totalmente insolúvel em um meio aquoso ou tem solubilidade limitada em um meio aquoso.

[0061] Por “solubilidade limitada” pretendemos significar que o princípio ativo tem uma solubilidade abaixo de 10 mg/ml em 250 ml de água em uma faixa de pH de 1,0 a 7,5. Classes de medicamentos que podem ter “solubilidade limitada” são aqueles medicamentos que são hidrofóbicos ou aqueles que são classificados no Biopharmaceutical Classification System (BCS) como sendo medicamentos tipo III ou tipo IV.

[0062] Mais especificamente, a presente invenção refere-se a veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação, que pode suprir um princípio ativo durante um período de tempo de pelo menos 20 horas e até 36 horas. Mais especificamente, o princípio ativo pode ser suprido de 30 minutos a 15 horas, 30 minutos a 18 horas, 30 minutos a 20 horas ou 30 minutos a 24 horas ou 30 minutos a 36 horas. Assim, este veículo tem a vantagem de prover um tempo de residência eficaz para o princípio ativo, de modo que somente uma única dosagem diária é necessária.

[0063] Além disso, devido a sua aumentada biodisponibilidade do princípio ativo, uma dosagem reduzida do princípio ativo é exequível usando-se este sistema de suprimento de medicamento, uma vez que, como evidenciado nos Exemplos, o suprimento do princípio ativo é mais elevado do que a concentração inibitória mínima

durante um período de tempo prolongado.

[0064] Mais especificamente, o veículo bioadesivo de lenta liberação da invenção pode ser usado para evitar, aliviar, curar ou tratar doenças relativas à mucosa, infecções bucais, esofágicas ou vaginais em mamíferos.

[0065] Ainda mais especificamente, o veículo bioadesivo de lenta liberação da invenção pode ser usado para evitar, aliviar, curar ou tratar infecções bucais por herpes simples 1 (HSV-1), especialmente em mamíferos imunodeprimidos, tais como aqueles mamíferos que têm AIDS ou SIV ou foram submetidos a quimioterapia ou terapia de radiação.

[0066] A presente invenção não é limitada a tratar somente humanos, porém também abrange aplicações veterinárias, especialmente uma vez que é bem sabido que os animais podem também ter complicações médicas orais.

[0067] O processo para formular o veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção permite o uso de um princípio ativo, que pode ser solúvel, insolúvel ou ter limitada solubilidade em uma solução aquosa, tal como água. É sabido na técnica que medicamentos insolúveis ou de solubilidade limitada apresentam problemas em sua formulação e há escolha limitada para um sistema de suprimento. Em muitos sistemas de suprimento há biodisponibilidade diminuída do princípio ativo, liberação incompleta da forma de dosagem e variação mais elevada interpacientes. Assim, em muitos exemplos o princípio ativo deve ser administrado mais freqüentemente e monitorado mais rigorosamente. A presente invenção supera estas dificuldades.

[0068] O veículo da presente invenção pode ser na forma de um tablete, microesferas e similares. Ele pode ser formulado em qualquer formato, tal como retangular, circular, quadrado, oval e similares. Deve ser observado que as dimensões do veículo dependem do modo de suprimento que é usado. Por exemplo, para suprimento gengival, o veículo tem uma superfície plana e uma superfície curva. O veículo pode também ser revestido com um princípio ativo descrito a seguir.

[0069] O veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação da presente invenção compreende pelo menos um princípio ativo, um diluente, um alquilsulfato de metal

alcalino, um agente de aglutinação, pelo menos um polímero bioadesivo e pelo menos um polímero que forneça liberação sustentada do princípio ativo.

[0070] Mais especificamente, o veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação compreende um agente umectante compreendendo pelo menos um princípio ativo, 1 a 75% em peso de um diluente e 1 a 10% em peso de um alquilsulfato de metal alcalino e ainda compreendendo 0,5 a 5% em peso de um agente de aglutinação e 5 a 80% em peso de pelo menos um polímero bioadesivo selecionado do grupo de polímeros naturais, em que ditos polímeros naturais são polissacarídeos ou proteínas naturais de origem animal ou origem vegetal ou polímeros sintéticos e suas misturas e 5% a 80% em peso de pelo menos um polímero que forneça uma liberação sustentada do princípio ativo.

[0071] O pelo menos um polissacarídeo que pode ser usado na presente invenção inclui, por exemplo, quitosana, alginato, carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hialuronato de sódio, ciclodextrina e goma xantana.

[0072] A pelo menos uma proteína natural de origem vegetal ou origem animal que pode ser usada na presente invenção inclui proteína de leite natural, proteína de ervilha natural, proteína de soja natural, proteína de batata natural, proteína de trigo natural e proteína gliadina.

[0073] O pelo menos um polímero sintético que pode ser usado na presente invenção inclui carbômero, álcool polivinílico e polímeros acrílicos.

[0074] Mais especificamente, o princípio ativo que é incorporado no veículo bioadesivo de lenta liberação inclui agentes antivirais, antifúngicos, analgésicos, anestésicos, antálgicos, agentes antiinflamatórios, antieméticos, antibióticos e anti-sépticos. Mais do que um princípio ativo pode ser usado, dependendo da aplicação necessária. Por exemplo, pode-se imaginar tratar herpes simples 1 usando-se um antiviral, tal como aciclovir, bem como um antiinflamatório para dor no mesmo veículo bioadesivo.

[0075] Exemplos de agentes antivirais que podem ser usados no veículo bioadesivo incluem, por exemplo, vidarbina, aciclovir, ganciclovir, cidovir,

valganciclovir, inibidores da transcriptase reversa análoga de nucleosídeo, tais como zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo, tais como nevirapina e delavridina, inibidores da protease tais como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, ribavirina, amantadina, rimantadina, releenza, tamiflu, pleconatila, penciclovir, fanciclovir, foscarnet, interferons tais como IFN- α e similares.

[0076] O agente antiviral está presente no veículo bioadesivo em uma concentração entre 10 a 200 mg. Pode também estar presente em uma concentração entre 50 a 100 mg. Observamos que a quantidade do antiviral pode variar, dependendo do mamífero sendo tratado, bem como da condição médica do mamífero.

[0077] Exemplos de agentes antifúngicos que podem ser usados no veículo bioadesivo incluem, por exemplo, antimicótico de polieno e imidazol e triazol, tais como clotrimazol.

[0078] A dosagem de antifúngico varia no veículo bioadesivo com o antifúngico utilizado. Geralmente a dose é entre 10 mg a 150 mg.

[0079] Medicamentos de sulfa e análogos do ácido fólico, os beta-lactamas incluindo penicilinas, vancomicina, ampicilina e amoxicilinas e cefalosporinas, aminoglicosídeos, tais como estreptomicina, canamicina, neomicina e gentamicina, tetraciclina tais como doxiciclina, macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas, fluoroquinolonas tais como ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina, polimixinas, rifampina, mupirocina, cicloserina, aminociclitóis, glicopeptídeos e oxazolidinonas são exemplos de antibióticos que podem ser usados no veículo bioadesivo de lenta liberação.

[0080] A dosagem do antibiótico varia no veículo bioadesivo com o antibiótico utilizado. Geralmente, a dose é entre 10 mg a 150 mg.

[0081] Exemplos de medicamentos antiinflamatórios que podem ser usados no veículo bioadesivo incluem aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenac, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, ceterolac, oxaprozina, trissalicilato, acetaminofeno, suprofen, corticóides, celecoxib e talidomida.

[0082] A dose do antiinflamatório presente no veículo bioadesivo de lenta liberação é entre 25 e 1500 mg ou entre 50 e 500 mg, dependendo do antiinflamatório utilizado.

[0083] Lauril sulfato de sódio, iodóforo, iodo, gliconato de clorexidina, compostos de amônio quaternário tais como cloreto de cetilpiridínio, anti-sépticos fenólicos tais como Listerine^(R), povidona-iodo, hexetidina, triclosano, delmopinol, saliflúor, sanguinarina, alquilsulfatos de metal alcalino e própolis são anti-sépticos que podem ser usados na presente invenção.

[0084] Entre 0 a 5% do anti-séptico são usados no veículo bioadesivo da invenção.

[0085] Medicamentos antieméticos que podem ser usados para tratar náusea e vômito, especialmente após quimioterapia, incluem granisetrona, ondasetrona, dexametasona e metoclopramida, inibidores da 5-hidroxitriptanina (serotonina), dronabinol e procloperazina e tropisetrona. Estes medicamentos e suas combinações podem ser usados no veículo bioadesivo.

[0086] O antiemético está geralmente presente em uma dose entre 1 a 100 mg no veículo.

[0087] Além do princípio ativo, o veículo bioadesivo de lenta liberação tem um sistema adesivo, que permite que o veículo adira às superfícies mucosas durante um período de tempo prolongado. O sistema adesivo compreende um diluente, um alquilsulfato de metal alcalino, um agente de aglutinação, pelo menos um polímero bioadesivo e pelo menos um polímero de liberação sustentada.

[0088] O diluente usado na presente invenção pode ser insolúvel ou solúvel. O diluente usado é insolúvel quando o princípio ativo é solúvel e o diluente é solúvel quando o princípio ativo é insolúvel.

[0089] Exemplos de diluentes insolúveis incluem celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, hidroximetilcelulose, fosfato de dicálcio, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, carbonato de magnésio, fosfato tricálcico e similares.

[0090] Exemplos de diluentes solúveis incluem manitol, glicose, sorbitol, dextratos de maltose, dextrinas, dextrose e similares.

[0091] O diluente está presente em uma quantidade entre 1 e 75% em peso no

veículo bioadesivo de lenta liberação.

[0092] Um alquilsulfato de metal alcalino é também um componente do veículo bioadesivo da presente invenção. Este sulfato de metal alcalino aumenta a granulação do princípio ativo atuando como um agente de solubilização. O alquilsulfato de metal alcalino que pode ser usado na formulação inclui lauril sulfato de magnésio, lauril sulfato de potássio, laurilsulfato de sódio e dietilsufossuccinato. Geralmente está presente no veículo bioadesivo em uma concentração entre 1 a 10% em peso ou 2 a 10% em peso.

[0093] O veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação usado na presente invenção permite a imediata liberação local do princípio ativo, bem como a sustentada liberação do princípio ativo.

[0094] Os aglutinantes usados na presente invenção podem ser selecionados de carbóxi vinil polímero, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e similares. Os aglutinantes estão presentes na quantidade de 0,5 a 5% em peso no veículo bioadesivo de lenta liberação.

[0095] Os polímeros bioadesivos são selecionados do grupo de polímeros naturais, polissacarídeos, quitosana, alginato, carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, ciclodextrina, hialuronato de sódio, goma xantana, proteínas naturais de origem animal ou origem vegetal, proteínas naturais de leite, proteínas naturais de ervilha, proteínas naturais de soja, proteínas naturais de batata, proteínas naturais de trigo, proteínas de gliadina, polímeros sintéticos, carbômero, álcool polivinílico, polímeros acrílicos e suas misturas.

[0096] Eles estão presentes no veículo bioadesivo em uma concentração de 5 a 80% em peso. Eles podem também estar presentes em uma quantidade de 10% a 40% em peso.

[0097] Com referência a proteínas naturais do leite, estas são descritas na EP 0 542 824. Elas podem ser obtidas de leite cru pasteurizado e incluem proteínas totais do leite, concentrados de proteína de caseína e concentrados de proteína de soro do leite.

[0098] As proteínas totais do leite são recuperadas de leite desnatado após ultrafiltração. Os produtos de proteína de caseína são obtidos insolubilizando-se a caseína no leite em seu ponto isoelétrico e ainda lavando-se e secando-se a caseína. Os concentrados de proteína de soro do leite são obtidos após coagular-se o queijo com enzimas e separar-se o resíduo líquido verde amarelado, resíduo este sendo o soro do leite. O soro do leite é então ainda concentrado por ultrafiltração, cromatografia de troca iônica ou precipitação térmica.

[0099] Exemplo de proteínas do leite são aquelas titulando-se por um mínimo de 85% de proteínas, tais como Prosobel L85, 1180, 1380 ou 1395 ou Promilk852A vendidas por Armor Proteins ou da faixa de Alaplex (4850, 1180, 1380 ou 1395) da NZMP (Paris, França).

[0100] Com referência às proteínas vegetais, elas podem ser obtidas de ervilha, soja, batata, trigo ou gliadina. O método para produzir proteína de ervilha é descrito no WO 2007/017572.

[0101] Exemplo de proteínas de ervilha são aquelas titulando-se por um mínimo de 85% de proteínas, tais como Nutralys^(R) vendida pela Roquette (França).

[0102] Os polímeros de liberação sustentada que podem ser usados no veículo bioadesivo incluem polímeros hidrofílicos incluindo polissacarídeos, tais como éteres de celulose, goma xantana, escleroglucano, goma de alfarroba, goma arábica, goma tragacanto, caroba, ácido alginico, alginatos, carregenatos, ágar-ágar e goma guar, sozinhos ou em suas misturas. Outros polímeros que podem ser usados na presente invenção incluem polímeros baseados em celulose, tais como hidromelose, acetato de celulose, ésteres de celulose, celobiose, resinas de celulose sozinhas ou em suas misturas.

[0103] Os polímeros de liberação sustentada estão presentes em uma concentração de 5% a 80% em peso. Eles podem também estar presentes em uma quantidade de 10% a 40% em peso.

[0104] O alquil sulfato de metal alcalino está presente em uma concentração de 1 a 10% em peso. Ele pode também estar presente em uma quantidade de 2% a 6% em peso.

[0105] Agentes de salivacão tais como pilocarpina e betanecol e agentes aromatizantes podem também ser adicionados. Os agentes aromatizantes incluem citrato de cálcio, Safrol e agentes adoçantes tais como aspartame, ciclamatos, sacarina e xilitol. Adicionalmente excipientes de compressão, tais como auxiliares de fluxo, incluindo talco, bióxido de silicone coloidal, sílica coloidal e lubrificantes incluindo estearato de magnésio, ácido esteárico, polietileno glicol podem também ser adicionados ao veículo bioadesivo de lenta liberação no estágio de mistura.

[0106] Estes agentes adicionais podem ser adicionados ao veículo na faixa de concentração de 0,1 a 10% em peso do peso total dos componentes do veículo.

[0107] Em uma forma de realização, os veículos bioadesivos de lenta liberação são destinados a evitar e tratar infecções por HSV-1, HSV-2, vírus-varicela zoster (VZV), vírus Epstein-Barr, vírus do herpes humano 8, influenza aviário, caxumba, HIV, vírus sincial respiratório, influenza, para-influenza e citomegalovírus. Um princípio ativo preferido é um composto do espectro de nucleosídeos antivirais, preferivelmente selecionados de aciclovir, valaciclovir, ganciclovir ou zidovudina. Assim, em um aspecto o composto antiviral de nucleosídeo usado no bioadesivo é aciclovir, presente em uma dose de 10 a 200 mg por veículo.

[0108] Em ainda outra forma de realização, a presente invenção refere-se a um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação, compreendendo um agente umectante compreendendo 10 a 200 mg de um agente antiviral selecionado do grupo de aciclovir, valaciclovir, ganciclovir e zidovudina, 1 a 75% em peso de um diluente de celulose microcristalina e 2 a 10% em peso de lauril sulfato de sódio e ainda compreendendo 0,5 a 5% em peso de uma polivinilpirrolidona e 10 a 40% em peso de pelo menos um polímero bioadesivo selecionado do grupo de proteínas naturais do leite e suas misturas e 10% a 40% em peso de hipromelose.

[0109] Além disso e especialmente no caso de tratar duas diferentes condições médicas, o princípio ativo descrito acima pode ser combinado com um antiviral, um antifúngico, um analgésico, um anestésico, um antálgico, um antiemético, um agente de salivacão, um anti-séptico, um antiinflamatório, um antibiótico e suas misturas.

[0110] Por exemplo, se um paciente tiver o vírus do herpes simples 1 e dor, o uso

combinado de aciclovir com um analgésico tal como ibuprofeno é particularmente vantajoso, uma vez que a infecção por HSV-1 é às vezes acompanhada por dor labial ou bucal.

[0111] Assim, a presente invenção fornece um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação compreendendo um agente umectante, compreendendo pelo menos dois princípios ativos selecionados do grupo de agentes antivirais, analgésicos, anestésicos, antálgicos, agentes antiinflamatórios, antieméticos, antibióticos, anti-sépticos, um antiviral, um antifúngico, um agente de salivação, 1 a 75% em peso de um diluente e 1 a 10% em peso de um alquilsulfato de metal alcalino e ainda compreendendo 0,5 a 5% em peso de um agente de aglutinação e 5 a 80% em peso de pelo menos um polímero bioadesivo selecionado do grupo de polímeros naturais, em que ditos polímeros naturais são polissacarídeos ou proteínas naturais de origem animal ou origem vegetal ou polímeros sintéticos e suas misturas e 5% a 80% em peso de pelo menos um polímero que fornece uma liberação sustentada do princípio ativo.

[0112] A combinação de pelo menos dois princípios ativos é também importante no tratamento de complicações orais que surgem da quimioterapia e radiação de cabeça e pescoço, devido a avaria letal e sub-letal direta dos tecidos orais. Além disso, muitos pacientes têm diminuídos sistemas imunes, que resulta em problemas de cura de tecidos orais. Assim, complicações surgindo com pacientes sofrendo quimioterapia e tratamento de radiação incluem mucosite oral, infecções orais, virais, bacterianas e fúngicas, flora oral alterada por disfunções da glândula salivar, disfunções de gosto, xerostomia e mucosite gastrintestinal, que provocam mudanças secundárias no status oral, incluindo gosto, higiene e dietéticos. A mucosite gastrintestinal provoca náusea e vômitos. Estas complicações requerem tratamento com mais do que um medicamento. Por exemplo, pode-se usar a base de fentanila analgésica, citrato de fentanila ou sulfentanila, que são importantes no tratamento de dor resistente severa, em particular associada com câncer, e um antiemético para tratar náusea e vômitos. Observamos que as combinações dos diferentes princípios ativos utilizados são baseadas nas condições médicas que o paciente/mamífero tem e no tratamento que

é necessário.

[0113] Uma vez que a presente invenção fornece um veículo bioadesivo de lenta liberação que pode ser usado no tratamento de complicações orais devidas a quimioterapia ou tratamento por radiação compreendendo um agente umectante contendo pelo menos dois ingredientes ativos selecionados do grupo de agentes antivirais, analgésicos, anestésicos, antálgicos, agentes antiinflamatórios, antieméticos, antibióticos, anti-sépticos, um antiviral, um antifúngico, um agente de salivação, 1 a 75% em peso de um diluente e 1 a 10% em peso de um alquilsulfato de metal alcalino e ainda compreendendo 0,5 a 5% em peso de um agente de aglutinação e 5 a 80% em peso de pelo menos um polímero bioadesivo selecionado do grupo de polímeros naturais, em que ditos polímeros naturais são polissacarídeos ou proteínas naturais de origem animal ou origem vegetal ou polímeros sintéticos e suas misturas e 5% a 80% em peso de pelo menos um polímero que supre uma liberação sustentada do princípio ativo.

[0114] As propriedades únicas do veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação são devidas a sua formulação. Geralmente o processo da presente invenção diz respeito à utilização de uma técnica de granulação úmida em sua formulação.

[0115] Nos métodos da técnica anterior há geralmente um agente umectante usado, tal como lactose, nas etapas iniciais do processo de formulação. No processo da presente invenção, lactose não é suada. Mais exatamente, a combinação do princípio ativo, diluente e alquilsulfato de metal alcalino atua como o agente umectante no processo.

[0116] Em um aspecto a presente invenção também fornece um método para preparar um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação compreendendo:

- a) granular uma mistura de pelo menos um princípio ativo com um alquilsulfato de metal alcalino, um diluente e um agente de aglutinação;
- b) misturar dita mistura granulada com pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um polímero de liberação sustentada e pelo menos um agente de compressão; e
- c) comprimir a mistura combinada obtida em b).

[0117] Em outro aspecto, a presente invenção também refere-se a um método de preparar um veículo bioadesivo, o método compreendendo:

- a) misturar pelo menos um princípio ativo com um alquilsulfato de metal alcalino e um diluente, para formar uma mistura;
- b) umectar dita mistura com um agente de aglutinação;
- c) secar e calibrar dita mistura;
- d) granular dita mistura para formar grânulos primários;
- e) misturar ditos grânulos primários com pelo menos um polímero bioadesivo e pelo menos um polímero de liberação sustentada e pelo menos um agente de compressão; e
- f) comprimir a mistura combinada obtida em e).

[0118] Mais especificamente, o princípio ativo, o diluente e o alquilsulfato de metal alcalino são primeiro individualmente pesados, peneirados e pré-misturados em um misturador. O agente de aglutinação é pesado e solubilizado usando-se água purificada. O agente de aglutinação solubilizado é então adicionado à mistura contendo o ingrediente ativo e agitado para formar uma granulação úmida. A mistura é granulada usando-se um misturador ou granulador farmacêutico, tal como um misturador planetário ou um misturador de elevado cisalhamento, então secada e calibrada.

[0119] O polímero bioadesivo, o polímero de liberação sustentada e os excipientes são então pesados e peneirados. Estes ingredientes foram então adicionados à mistura granulada primária para formar uma mistura de combinação, que foi então ainda comprimida usando-se uma prensa de tabletes adequada, tal como uma prensa rotativa.

[0120] São descritos acima o princípio ativo que pode ser usado no método da presente invenção, bem como os diluentes particulares, agentes de aglutinação, alquilsulfatos de metal alcalino, polímeros bioadesivos e polímeros de liberação sustentada usados no presente método.

[0121] Em outra forma de realização a presente invenção fornece um método de preparar um veículo bioadesivo, o método compreendendo:

- a) misturar pelo menos um princípio ativo selecionado de: um antiviral, um analgésico, um antiinflamatório, um antibiótico, um anti-séptico, um antiemético e suas misturas com 1 a 10% em peso de um alquilsulfato de metal alcalino e 1 a 75% em peso de um diluente;
- b) umedecer dita mistura com 0,5 a 5% em peso de agente de aglutinação que tenha sido solubilizado;
- c) secar e calibrar dita mistura;
- d) granular dita mistura para formar grânulos primários;
- e) combinar ditos grânulos primários com 5 a 80% em peso de pelo menos um polímero bioadesivo selecionado do grupo de polímeros naturais, tais como polissacarídeos ou proteínas naturais de origem animal ou origem vegetal ou polímeros sintéticos e suas misturas e 5% a 80% em peso de pelo menos um polímero que forneça uma liberação sustentada do princípio ativo e pelo menos um agente de compressão; e
- f) comprimir a mistura combinada obtida em e).

[0122] Em ainda outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso do veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação de acordo com a presente invenção, para a manufatura de um medicamento para tratar doenças relativas à mucosa.

[0123] A este respeito, as doenças relativas à mucosa podem ser doenças bucais incluindo o vírus do herpes simples 1 (HSV-1), vírus do herpes simples (HSV-2), mucosite oral, Candidíase oral, leucoplaquia pilosa oral, úlceras orais, perturbação da glândula salivar, fora oral alterada (flora bacteriana diminuída), disfunção do gosto, periodontite, xerostomia, mucosite gastrintestinal, provocando mudanças secundárias no status oral, incluindo inflamação, higiene e dietética intacta e dor oral. Estas doenças podem ser tratadas com pelo menos um princípio ativo ou pelo menos dois diferentes princípios ativos.

[0124] Em ainda outro aspecto da presente invenção, as doenças relativas à mucosa podem ser doenças genitais, incluindo vírus do herpes simples 2 (HSV-2), vírus do herpes simples 1 (HSV-1) ou papiloma vírus humano. Estas doenças podem ser tratadas com pelo menos um princípio ativo ou pelo menos dois diferentes

princípios ativos.

[0125] Em ainda outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso do veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação, de acordo com a presente invenção, para a manufatura de um medicamento par tratar vírus do herpes simples 1 (HSV-1), vírus do herpes simples 2 (HSV-2), vírus Epstein-Bar, vírus do papiloma humano, citomegalovírus, vírus da varicela-Zoster, sarcoma de Kaposi devido ao herpes humano V8 e verrugas genitais devidas ao papiloma vírus humano.

[0126] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de suprir pelo menos um princípio ativo a um mamífero em necessidade de dito princípio ativo, compreendendo administrar o veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção, que é descrito em detalhes acima.

[0127] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratar uma doença relativa à mucosa em um mamífero em necessidade de dito tratamento, dito método compreendendo administrar o veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção, que é descrito em detalhes acima. As doenças relativas à mucosa são descritas acima.

[0128] Numerosas formas de realização da invenção foram descritas. Contudo, deve ser entendido que várias modificações podem ser feitas sem desvio do espírito e escopo da invenção.

EXEMPLOS

[0129] Exemplo 1 – Preparação do veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção

[0130] 100 mg de aciclovir, 15% em peso de celulose microcristalina e 4,5% em peso de lauril sulfato de sódio foram pesados e peneirados com uma peneira de 0,7 a 2 mm, antes da pré-mistura em um misturador, para fornecer a “mistura inicial”.

[0131] Ao mesmo tempo, 0,4% em peso de polivinilpirrolidonas foram dissolvidos em água purificada. A solução resultante foi adicionada à mistura inicial e ainda agitada. A mistura umedecida foi então granulada usando-se um misturador farmacêutico ou granulador, tal como um misturador planetário ou misturador de elevado cisalhamento, secada e então calibrada a 500 µm. As pelotas resultantes

formaram os “grânulos primários”.

[0132] 20% de proteína concentrada de leite, 15% de hipromelose, 1% de estearato de magnésio e 0,4% de sílica coloidal foram pesados e peneirados utilizando-se uma peneira de 500 μm . Estes ingredientes foram então adicionados à granulação primária para formar a mistura de “combinação final”. A mistura de combinação final foi então comprimida usando-se uma prensa de tablete, tal como uma prensa rotativa para produzir os veículos comprimidos de acordo com a presente invenção.

[0133] O tamanho dos tabletes foi de cerca de 10 mm de diâmetro. A dimensão foi escolhida para ser confortável na fossa canina.

[0134] O método acima descrito era adequado para a produção de bateladas de veículo comprimidas, variando de 2 a 23 kg.

[0135] Exemplo 2 – Distribuição de Tamanho de Partícula dos Grânulos Primários

[0136] Os grânulos primários obtidas pelo procedimento do Exemplo 1, após granulação, secagem e calibração, foram então avaliados por análise de peneira baseada no procedimento descrito na European Pharmacopoeia. Uma análise foi também realizada para determinar o conteúdo de aciclovir nas diferentes frações das granulações ou no grânulo inteiro. O teor de aciclovir no grânulo foi ensaiado usando-se tampão de fosfato em pH 6. Duas diferentes formulações foram comparadas. A primeira formulação correspondeu àquelas obtidas no Exemplo 1 da presente invenção, enquanto a “formulação de controle” foi aquela descrita na Patente U.S. No. 6.916.485, para obter-se o “grão primário” exposto na Figura 1 ali.

[0137] Os resultados são apresentados na Figura 2. Quando granulações eram preparadas de acordo com a formulação descrita na Patente U.S. No. 6.916.485 (barras brancas), a distribuição de tamanho dos grânulos revelava uma forte homogeneidade, com a presença de duas predominantes populações extremas com um diâmetro de grânulo maior do que 1000 μm ou menos do que 125 μm , respectivamente. Pareceu ainda que o teor de aciclovir dos grânulos tendo uma distribuição de tamanho menor do que grânulos de 125 μm era sub-dosada.

[0138] Ao contrário, quando os grânulos foram preparados de acordo com o

método da presente invenção (barras escuras na Figura 2), a fração predominante de grânulos tinha um diâmetro menor do que 125 μm . A distribuição de tamanho é homogênea com aquela dos excipientes que foram adicionados na fase externa. Além disso, as propriedades de fluxo dos grânulos produzidos de acordo com o Exemplo 1 acima eram totalmente compatíveis com a etapa de compressão e a combinação final possuía uma capacidade de compressão muito boa. Finalmente, os grânulos resultantes da presente invenção continham 100% do teor de aciclovir desejado, bem como o correspondente veículo comprimido, desse modo demonstrando a homogeneidade da combinação e a confiabilidade do processo de fabricação.

[0139] Exemplo 3: Avaliação in vitro de um veículo bioadesivo de lenta liberação de aciclovir

[0140] Os veículos bioadesivos de lenta liberação, obtidos pelo processo descrito no Exemplo 1, foram testados quanto à liberação de aciclovir através de um método de dissolução. O teste foi conduzido de acordo com o atual teste de dissolução descrito na U.S. Pharmacopoeia, 23a. edição, Capítulo 711 (Dissolução), páginas 1791 – 1793. Mais especificamente, recipientes de amostra foram submersos em um banho de água a 37 °C, em um meio de dissolução adequado de tampão de fosfato em um pH de 6 e o conteúdo dos vasos foi agitado usando-se uma “cesta rotativa” fixada a um eixo, que é também fixado a outro eixo. Os veículos bioadesivos de lenta liberação da presente invenção foram colocados no recipiente enchido com meio no tempo zero. O banho de água foi mantido a 37 °C por todo o experimento, bem como a velocidade de mistura de 60 rpm. Alíquotas de 1 ml foram retiradas dos recipientes a cada hora pelas primeiras oito horas, em seguida 10, 11, 12, 15 e 24 horas e a quantidade de aciclovir liberada no meio de dissolução foi medida por HPLC.

[0141] O resultante perfil de dissolução é exposto na Figura 3. Como demonstrado neste parágrafo, o aciclovir liberado pelo veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção é progressivo e sustentado durante 24 horas, com uma quantidade de aciclovir (80%) liberada após 10 horas.

[0142] Exemplo 4: Farmacocinética do veículo bioadesivo de lenta liberação de aciclovir

[0143] O principal objetivo deste estudo farmacocinético foi avaliar a passagem sistêmica do aciclovir em seguida a aplicação do veículo bioadesivo de lenta liberação no nível da fossa canina (gengiva superior) em voluntários saudáveis. Os objetivos adicionais foram avaliar as concentrações loco-regionais do aciclovir em na saliva, o que representa um sítio reservatório de vírus, e no nível labial, que constitui o sítio de expressão para uma infecção por herpes simples 1.

[0144] A fim de avaliar o nível de absorção de aciclovir através do novo modo de administração da presente invenção, os dados foram obtidos com o veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção e comparados com a administração oral de tabletes de 200 mg de aciclovir. Além disso, para avaliar o potencial terapêutico dos novos veículos bioadesivos de lenta liberação da presente invenção, plasma e concentrações loco-regionais foram comparados com a concentração inibitória mínima (MIC) de aciclovir em relação ao vírus HSV-1, que é de 22,5 ng/ml.

[0145] O estudo foi empreendido utilizando-se 12 voluntários saudáveis e foi uma avaliação monocêntrica, aleatorizada, cruzada e aberta.

[0146] Dois veículos bioadesivos de lenta liberação de aciclovir sintetizado de acordo com o Exemplo 1 foram testados, contendo 50 mg ou 100 mg de aciclovir.

[0147] Amostras de plasma, salivar e labial (lábio) foram retiradas antes da administração do tratamento e então regularmente a 24 horas, 36 horas e 48 horas após administração. A amostragem labial foi realizada utilizando-se um método de extração; isto é, um disco adesivo foi usado para coletar as camadas de célula superficiais do lábio. Para evitar contaminação do lábio com saliva, a amostragem labial foi realizada antes da amostragem de saliva, após os lábios terem sido cuidadosamente enxugados.

[0148] O aciclovir foi então extraído e medido por HPLC. O limite de quantificação foi ajustado a 10 ng/ml para amostras de plasma e saliva e a 6,5 ng/cm² para amostras labiais.

[0149] Exemplo 5: Avaliação da transferência sistêmica de aciclovir

[0150] Os perfis de concentração de plasma são apresentados na Figura 4.

[0151] O tablete de controle, correspondendo ao aciclovir oralmente administrado,

exibe um perfil de liberação imediata, caracterizado por uma fase de rápida absorção, com uma concentração máxima de 254 ng/ml a 1,5 horas. Como visto na Figura 4, o tablete de controle permite que a concentração de plasma de aciclovir permaneça mais elevada do que a concentração inibitória mínima (MIC) durante 14 horas.

[0152] Ao contrário, os veículos bioadesivos de lenta liberação de aciclovir da presente invenção exibem um perfil de liberação sustentada com um retardo de 6 horas na absorção do aciclovir e uma concentração máxima de 45,9 µg/ml a 12 horas. Após uma fase de absorção crescente, as concentrações mínimas de plasma permanecem constante entre 30,9 e 37,8 ng/ml por um período de 8 horas. Adicionalmente, a concentração de plasma de aciclovir é agora mantida acima da concentração inibitória mínima (MIC) durante 16 horas. Pelos resultados dos tabletes de controle, a biodisponibilidade relativa do aciclovir liberado no veículo bioadesivo pôde ser calculada. Quando calculada com a mesma dosagem que a do controle, a biodisponibilidade é de 70%.

[0153] Este exemplo prova que a transferência sistêmica do aciclovir pode ocorrer pela via transmucosa, em seguida à impregnação da forte mucosa oral vascular ou por via oral, em seguida à deglutição de saliva enriquecida de aciclovir solubilizado.

[0154] Exemplo 6: Avaliação da concentração de saliva de aciclovir

[0155] A Figura 5 ilustra os perfis de concentração salivar de aciclovir, obtidos com o tablete de controle ou com o veículo bioadesivo de lenta liberação de acordo com a presente invenção. Como visto na Figura 5, quando o tablete de controle é administrado, o aciclovir apareceu na saliva em torno de 30 minutos após a administração, com um pico correspondendo a uma concentração máxima de 112 ng/ml. A concentração de saliva de aciclovir permanece mais elevada do que a concentração inibitória mínima (MIC) para 4 horas, porém diminui rapidamente após o pico tornar-se indetectável 10 horas após a administração.

[0156] Ao contrário, o veículo bioadesivo de lenta liberação da presente invenção tinha níveis muito elevados de concentrações de saliva de aciclovir, mesmo após a primeira amostra tomada a 30 minutos após a administração. Por exemplo, a concentração de saliva de aciclovir foi estimada a 6,8 µg/ml após administração do

veículo bioadesivo de lenta liberação de 50 mg e a 20 µg/ml após adicionalmente do veículo bioadesivo de lenta liberação de 100 mg após 30 minutos.

[0157] As concentrações de aciclovir permaneceram muito elevadas durante 24 horas a 36 horas, com valores máximos de concentração de 387 µg/ml e 471 µg/ml, respectivamente, para os veículos bioadesivos de lenta liberação de 50 e 100 mg. Isto demonstrou que os veículos bioadesivos de lenta liberação da presente invenção permitem a liberação de aciclovir muito rapidamente (30 minutos) e por uma longa duração de tempo (36 horas) no sítio do vírus do herpes simples-1. Estas concentrações são muito mais elevadas do que a concentração inibitória mínima (MIC) de aciclovir requerida para tratar vírus do herpes simples-1, uma vez que elas são respectivamente 17000 (para veículo de 50 mg) a 21000 (para o veículo de 100 mg) vezes maior do que a concentração inibitória mínima (MIC) requerida.

[0158] Além disso, o veículo bioadesivo da invenção alcança uma relação AUC / MIC (área sob a curva / concentração inibitória mínima) de 103.000 a 216.000 da saliva local, enquanto o veículo de liberação instantânea somente forneça uma relação AUC / MIC de 8. Estas relações excepcionalmente elevadas demonstram a presença muito elevada do aciclovir na saliva, que está em uma estreita proximidade do sítio de infecção e, portanto, favorece consideravelmente sua eficiência local.

[0159] Tomados juntos, estes resultados demonstram que o veículo bioadesivo de lenta liberação de aciclovir da invenção favorece uma muito cedo e sustentada liberação do aciclovir no sítio de reservatório do vírus. Além disso, as quantidades muito importantes de aciclovir na saliva podem contribuir para limitar a intra e inter-individual contaminação, uma vez que é bem sabido que o potencial do reservatório do vírus da saliva representa uma papel chave no espalhamento viral.

[0160] Exemplo 7: Avaliação das concentrações labiais de aciclovir

[0161] Como descrito na Figura 6, o aciclovir não é detectável nas amostras labiais, após administração do tablete de controle.

[0162] Ao contrário, quando o veículo bioadesivo de lenta liberação de aciclovir da presente invenção foi administrado, a quantidade de aciclovir medida nos lábios alcançou concentrações tão elevadas quanto 1 mg/ml. Esta forte presença de aciclovir

nos sítios labiais é mantida durante pelo menos 24 h.

[0163] Os resultados apresentados aqui demonstram, assim, que os veículos de acordo com a presente invenção favorecem a persistência de quantidades muito elevadas de aciclovir nos lábios, isto é, no sítio de expressão da doença. Isto implica em uma pressão aumentada, exercida contra o vírus HSV-1, especialmente no nível epidêmico, e sugere uma maior eficiência de aciclovir contra o herpes labial.

[0164] Exemplo 8: Preparação do veículo bioadesivo de lenta liberação com diferente polímero bioadesivo

[0165] 50 mg de aciclovir, 15% em peso de celulose microcristalina e 4,5% em peso de lauril sulfato de sódio foram pesados e peneirados com uma peneira de 0,7 a 2 mm antes de pré-misturar em um misturador, para prover a “mistura inicial”.

[0166] Ao mesmo tempo, 0,4% em peso de polivinilpirrolidona foram dissolvidos em água purificada: A solução resultante foi adicionada à mistura inicial e mais agitada. A mistura umedecida foi então granulada usando-se um misturador ou granulador farmacêutico, tal como um misturador planetário ou misturado de elevado cisalhamento e secada e então calibrada a 500 µm. As pelotas resultantes formaram os “grânulos primários”.

[0167] 20% de agente mucoadesivo (proteína de concentrado de leite ou proteína de ervilha ou carbopol 974 ou quitosana), 15% de hipromelose, 1% de estearato de magnésio e 0,4% de sílica coloidal foram pesados e peneirados usando-se uma peneira de 500 µm. Estes ingredientes foram então adicionados à granulação primária para formar a mistura de “combinação final”. A mistura de combinação final foi então comprimida usando-se uma prensa de tablete, tal como uma prensa rotativa, para produzir os veículos comprimidos de acordo com a presente invenção.

[0168] O tamanho dos tablets era de cerca de 8 mm de diâmetro. A dimensão foi escolhida para ser confortável na fossa canina.

[0169] O método acima descrito era adequado para a produção de bateladas de veículo comprimido, variando de 2 a 23 kg.

[0170] Exemplo 9: Avaliação in vitro da capacidade de adesão do veículo bioadesivo de lenta liberação de aciclovir.

[0171] A capacidade de adesão do veículo bioadesivo de lenta liberação de acordo com o exemplo 8 foi medido usando-se um equipamento texturômetro. O veículo de aciclovir foi fixado em uma sonda plástica. A sonda desceu para a banca de aço inoxidável emergida, parou e então voltou para cima.

[0172] A capacidade de adesão foi expressa como a “força de adesão” (g), a força máxima necessária para separar o tablete, fixado na sonda, das partes centrais de aço inoxidável.

[0173] Os resultados da força de adesão para diferente agente mucoadesivo são apresentados na Figura 7.

[0174] Os resultados mostraram que os diferentes agentes mucoadesivos são capazes de conferir propriedades adesivas similares.

[0175] Exemplo 10: Avaliação in vivo da duração de adesão do veículo bioadesivo de lenta liberação de aciclovir

[0176] Para avaliar o tempo de adesão do veículo bioadesivo de lenta liberação de acordo com a presente invenção, este veículo aciclovir foi aplicado em 12 voluntários saudáveis até 48 horas. Os voluntários foram verificados em uma base regular quanto à perda de seu veículo exatamente até 24 horas após a aplicação. Os resultados desta avaliação são descritos na seguinte Tabela 1.

Tabela 1 – TEMPO DE ADESÃO (horas)

	Veículo 50 mg	Veículo 100 mg
Médio	14	18
Mínimo	6	10
Máximo	18	24

[0177] Estes resultados demonstram que a adesão do veículo é completamente compatível com uma forma de administração de “uma vez-diariamente”. Na realidade, contanto que o veículo permaneça no sítio de aplicação, o aciclovir é localmente liberado em estreita proximidade com o sítio de infecção objetivado. Portanto, o veículo bioadesivo de lenta liberação aciclovir obtido com o método descrito no Exemplo 1 agora torna possível a administração local de “uma vez diariamente” de

aciclovir, enquanto obtendo eficiente concentrações loco-regionais do princípio ativo com respeito à MIC.

[0178] Exemplo 11 – Preparação do veículo bioadesivo de lenta liberação com Fentanila

[0179] 2000 µg de citrato de fentanila, 30% em peso de celulose microcristalina e 2% em peso de lauril sulfato de sódio são pesados e peneirados usando-se uma peneira de 0,7 a 2 mm, antes de pré-misturar em um misturador para fornecer a “mistura inicial”.

[0180] Ao mesmo tempo, 0,5% em peso de polivinilpirrolidona são dissolvidos em água purificada. A solução resultante é adicionada à mistura inicial e ainda agitada. A mistura umedecida é então granulada usando-se um misturador ou granulador farmacêutico, tal como um misturador planetário ou misturador de elevado cisalhamento, e secada e então calibrada a 500 µm. As pelotas resultantes formam a “granulação primária”.

[0181] 30% de proteína de concentrado de leite, 20% de hipromelose, 0,2% de estearato de magnésio e 0,2% de sílica coloidal são pesados e peneirados usando-se uma peneira de 500 µm. Estes ingredientes são então adicionados à granulação primária para formar a mistura de “combinação final”. A mistura de combinação final é então comprimida usando-se uma prensa de tablete, tal como uma prensa rotativa, para produzir os veículos comprimidos de acordo com a presente invenção.

[0182] O mesmo procedimento como acima é seguido para preparar uma dose de 800 µg de fentanila.

[0183] Exemplo 12: Avaliação in vivo da duração de adesão do veículo bioadesivo de lenta liberação de fentanila

[0184] Para avaliar o tempo de adesão do veículo bioadesivo de lenta liberação de acordo com a presente invenção, esta veículo de fentanila será aplicado em 12 voluntários saudáveis dentro do lábio superior, observando-se o mesmo procedimento que no Exemplo 8. Os resultados desta avaliação são dados na seguinte Tabela 2.

Tabela 1 – TEMPO DE ADESÃO (horas)

	Veículo 800 µg	Veículo 2000 µg
Médio	20	24
Mínimo	17	19
Máximo	36	38

[0185] Exemplo 13 – Preparação do veículo bioadesivo de lenta liberação empregando-se três princípios ativos

[0186] Em seguida ao Exemplo 1, o mesmo veículo bioadesivo de lenta liberação é preparado usando-se 70 mg de aciclovir, 80 µg de fentanila e 5% em peso de pilocarpina. Para avaliar a adesão deste veículo, o mesmo procedimento é realizado que no Exemplo 8. O tempo de adesão resultante é similar àquele do Exemplo 10.

[0187] Embora a invenção tenha sido descrita em termos de várias formas de realização preferidas, o artífice hábil apreciará que várias modificações, substituições, omissões e mudanças podem ser feitas sem desvio de seu escopo. Portanto, pretende-se que o escopo da presente invenção seja limitado pelo escopo das seguintes reivindicações, incluindo seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar um veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação, caracterizado pelo fato de compreender:

a) misturar pelo menos um princípio ativo que é um agente antiviral com lauril sulfato de sódio e celulose microcristalina, mas sem lactose ou amido de milho, para formar uma mistura;

b) umectar dita mistura de (a) com polivinilpirrolidona;

c) secar e calibrar dita mistura de (b);

d) granular dita mistura de (c) para formar grânulos primários;

e) misturar ditos grânulos primários de (d) com proteínas naturais de leite e hipromelose e pelo menos um agente de compressão; e

f) comprimir a mistura combinada obtida em e).

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um segundo princípio ativo selecionado de: um antiviral; um antifúngico, um analgésico, um anestésico, um antálgico, um antiemético, um agente salivar, um anti-séptico, um antiinflamatório, um antibiótico e suas misturas é misturada com dito agente antiviral, lauril sulfato de sódio e celulose microcristalina na etapa (a).

3. Veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação preparado pelo método tal como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender:

grânulos primários compreendendo uma mistura de:

(i) pelo menos um princípio ativo que é um agente antiviral, em que dito agente antiviral é:

i. valaciclovir, ganciclovir ou zidovudina em uma quantidade de 10 mg a 200 mg, ou

ii. aciclovir em uma quantidade de 10 mg a 500 mg

(ii) 1 a 75 % em peso de celulose microcristalina

(iii) 1 a 10 % em peso de lauril sulfato de sódio

(iv) 0,5 a 5 % em peso de polivinilpirrolidona

e em que ditos grânulos primários são misturados com:

(v) 10 a 40 % em peso de proteínas naturais de leite e

(vi) 10 a 40 % em peso de hipromelose.

4. Veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de dito agente antiviral é aciclovir em uma quantidade de 10 a 500 mg.

5. Veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dito agente antiviral é aciclovir em uma quantidade de 10 a 200 mg.

6. Veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de dito agente antiviral é aciclovir em uma quantidade de 50 a 100 mg.

7. Veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de dito veículo ser desprovido de lactose e de amido de milho.

8. Veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um segundo princípio ativo selecionado de: um antiviral, um antifúngico, um analgésico, um anestésico, um antálgico, um antiemético, um agente de salivação, um anti-séptico, um antiinflamatório, um antibiótico e suas misturas.

9. Veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de ser preparado pelo método tal como definido na reivindicação 2.

10. Uso do veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação tal como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 8, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratar doenças relativas à mucosa.

11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato das doenças relativas à mucosa serem doenças bucais.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato das doenças bucais serem selecionadas de: complexo de herpes simples 1 (HSV-1), herpes genital (HSV-2), mucosite oral, Candidíase oral, leucoplaquia pilosa oral, úlceras orais, perturbação da glândula salivar, flora oral alterada (flora bacteriana

diminuída), disfunção de gosto, periodontite, xerostomia, mucosite gastrintestinal provocando mudanças secundárias no status oral, incluindo inflamação, higiene e dietética intacta e dor oral.

13. Uso do veículo mucoso bioadesivo de lenta liberação tal como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 8, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratar o complexo do herpes simples 1 (HSV-1), herpes genital (HSV-2), vírus Epstein-Barr, vírus do papiloma humano, citomegalovírus, vírus da varicela-Zoster, sarcoma de Kaposi devido a herpes humano V 8 e verrugas genitais devidas ao papiloma vírus humano.

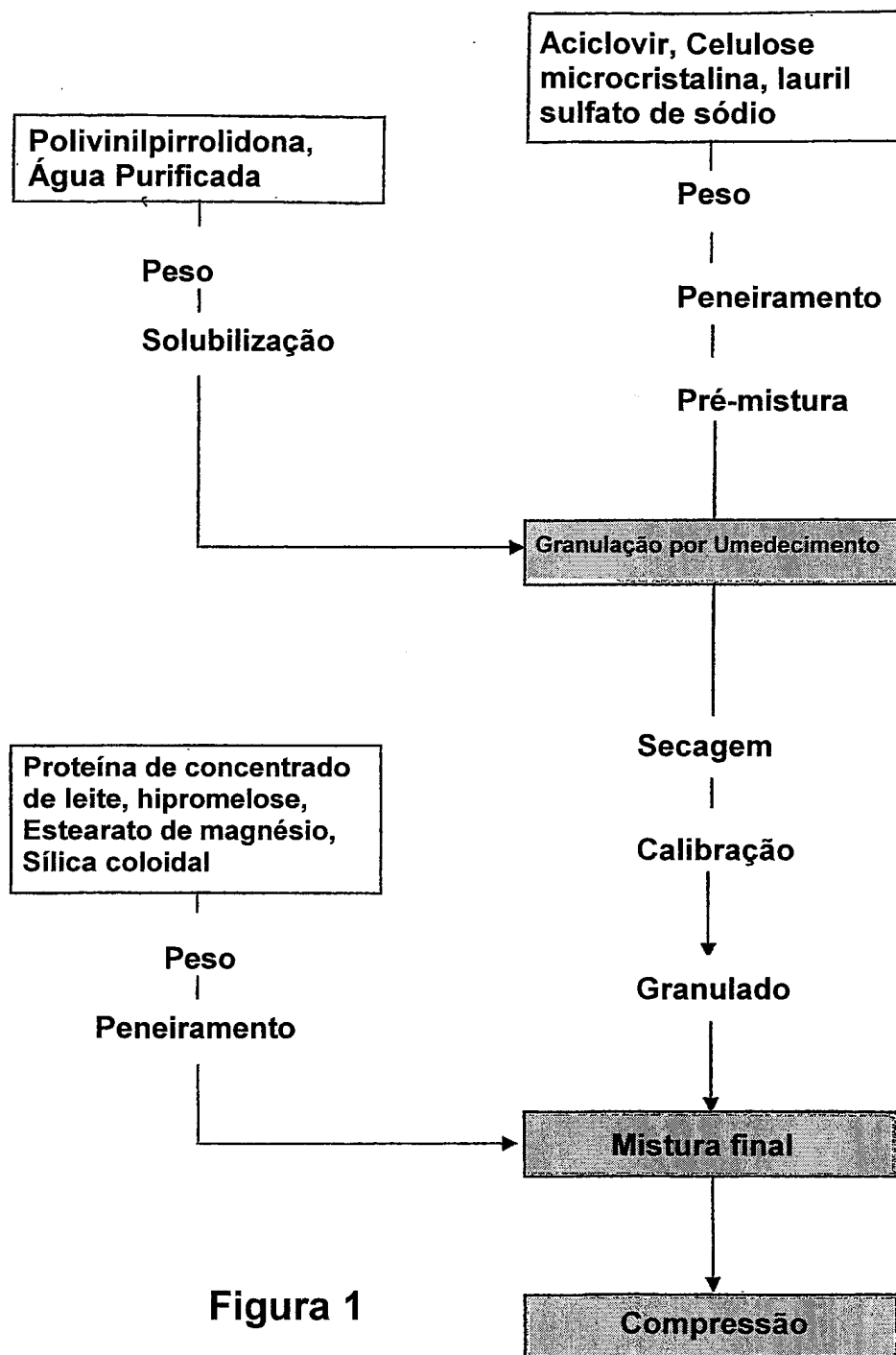


Figura 1

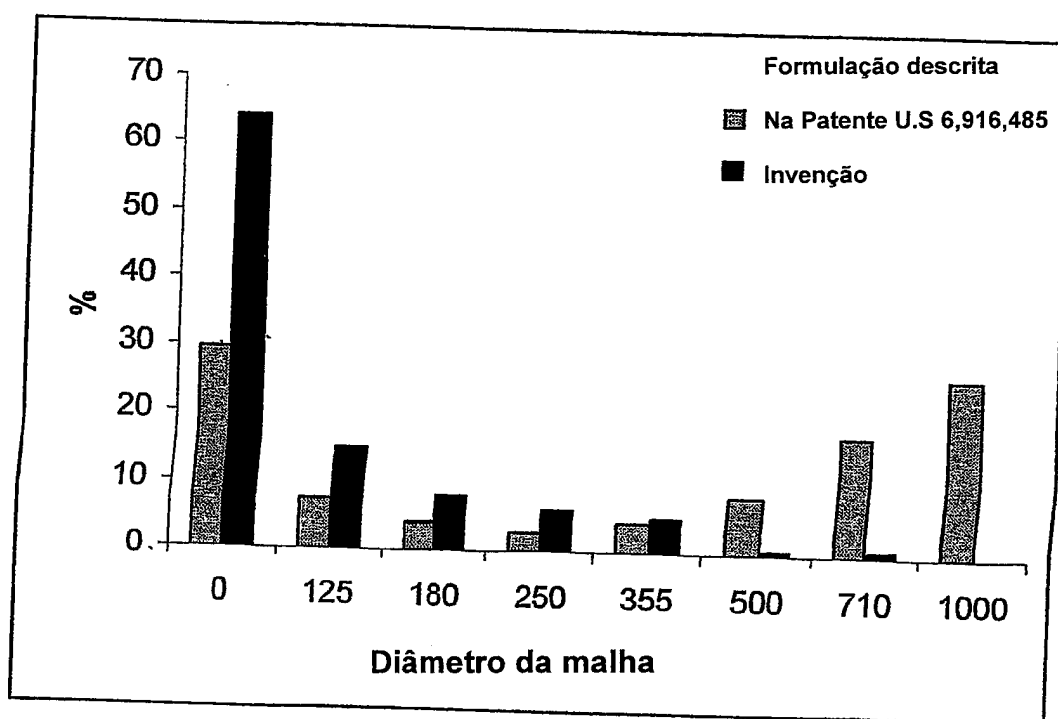
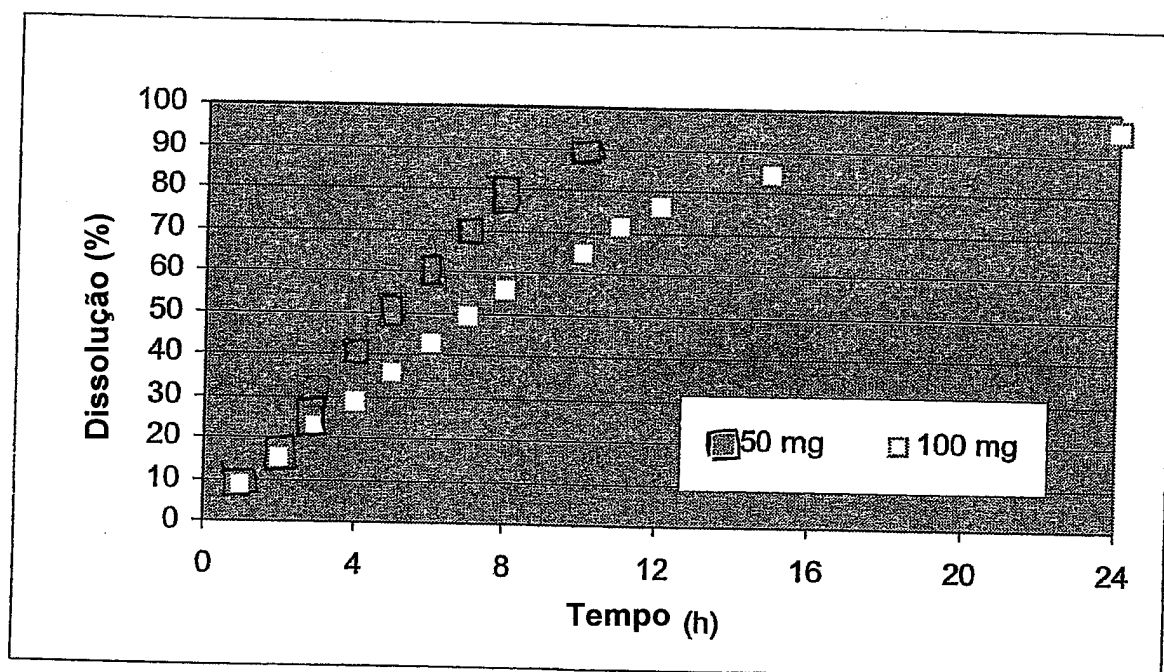
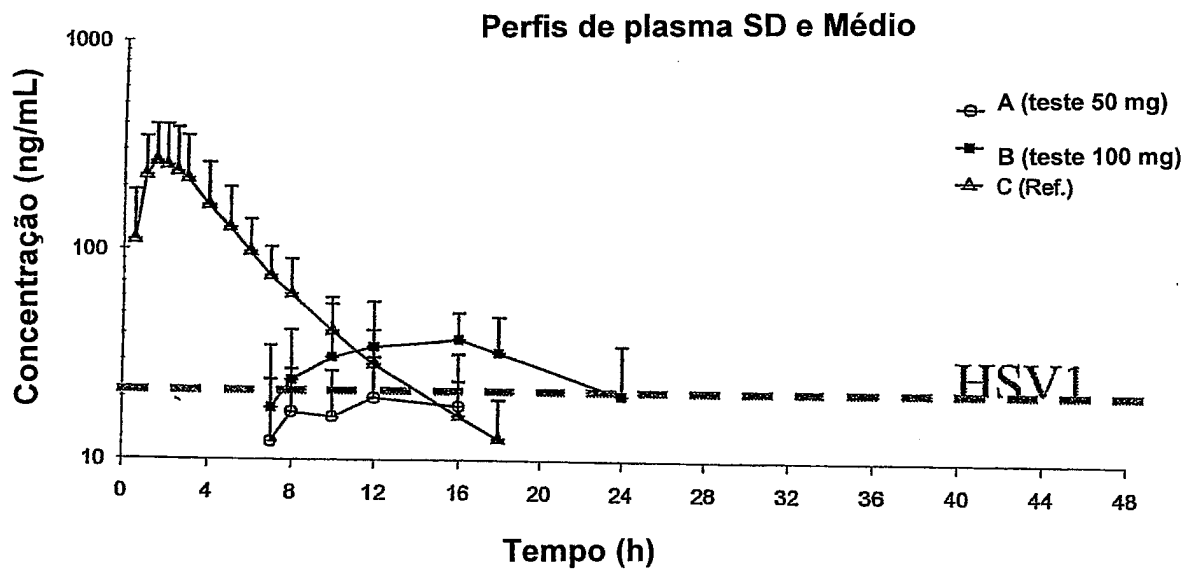


Figura 2

**Figura 3**

**Figura 4**

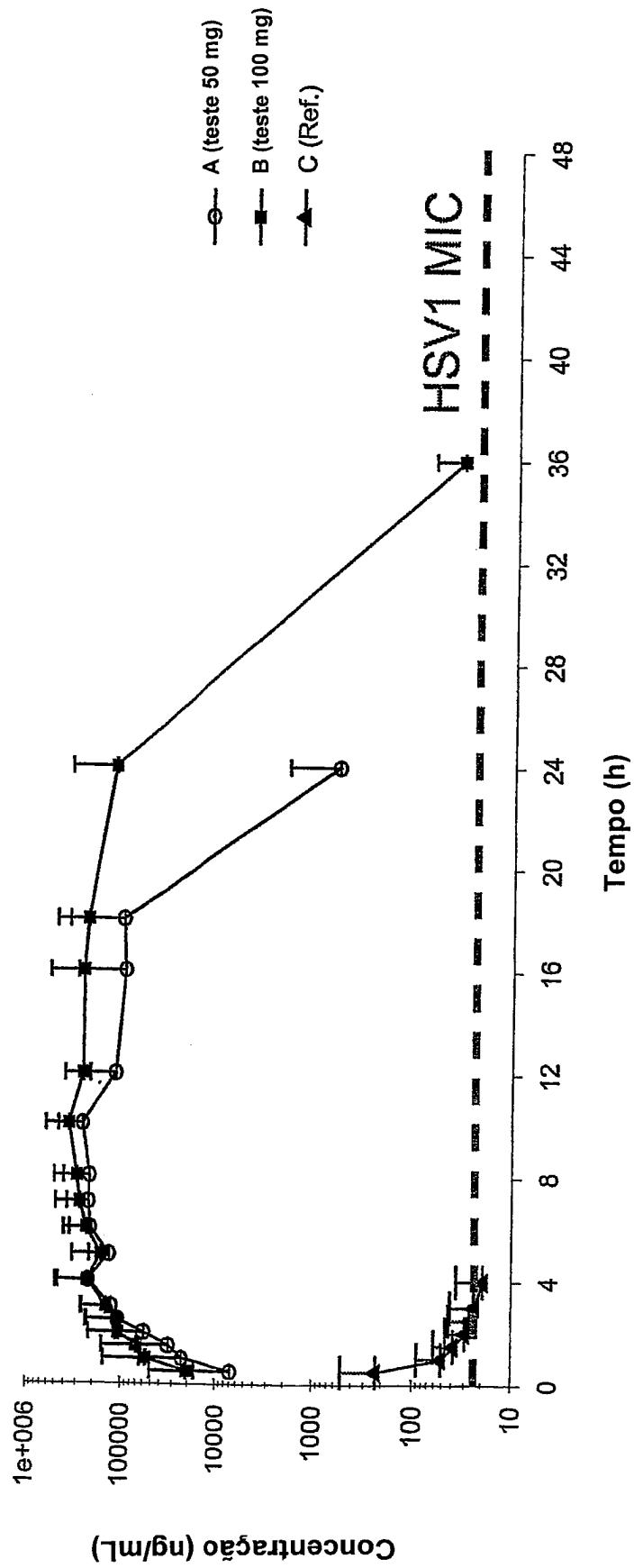


Figura 5

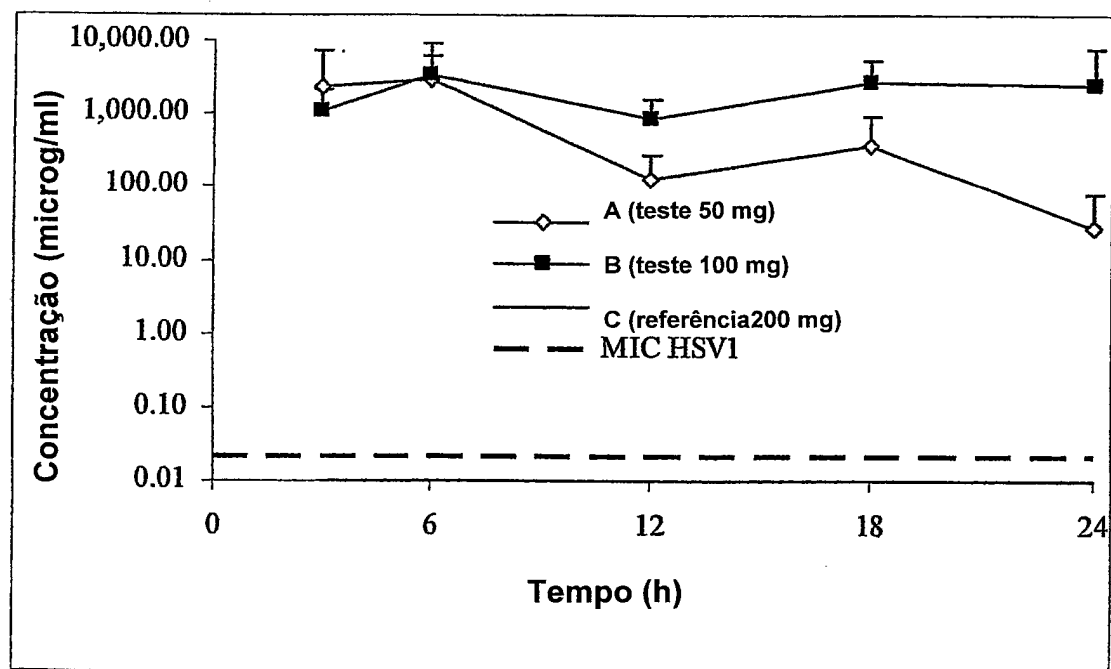
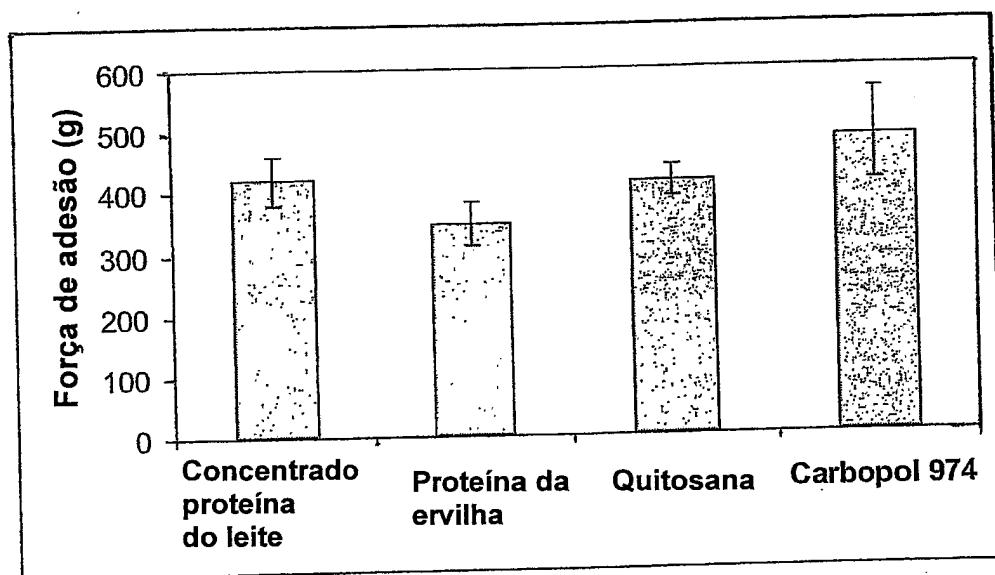


Figura 6

**Figura 7**