

(11) Número de Publicação: **PT 1549633 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/465 (2007.10) **A61P 25/34** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.04.15	(73) Titular(es): CAMBREX CHARLES CITY, INC. 1205 ELEVENTH STREET CHARLES CITY, IA 50616 US
(30) Prioridade(s): 2002.05.28 US 166236	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.07.06	(72) Inventor(es): JOHN A. WALLING US
(45) Data e BPI da concessão: 2008.07.23 193/2008	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO E COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA CONTENDO NICOTINA**

(57) Resumo:

RESUMO

"PROCESSO E COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA CONTENDO NICOTINA"

Produto de nicotina que tem uma taxa de libertação de nicotina não inferior a 70% ao longo de um período de 10 minutos bem como um processo para a produção desse produto. Esse produto é produzido por um processo compreendendo os passos de (a) preparação de uma solução aquosa de um poliol orgânico; (b) mistura da referida solução aquosa do poliol orgânico com uma resina de permuta catiónica seleccionada do grupo consistindo em (i) uma resina metacrílica, do tipo fracamente ácido contendo grupos funcionais carboxílicos, (ii) uma resina de poliestireno, de tipo fortemente ácido contendo grupos funcionais sulfónicos e (iii) uma resina de poliestireno, de tipo ácido intermédio contendo grupos funcionais fosfónicos formando assim uma mistura de resina de permuta catiónica que tem alguns dos seus sítios de permuta iónica parcialmente bloqueados com o referido poliol; (c) mistura com a referida mistura do passo (b) de uma solução aquosa de nicotina para formar uma mistura de resina de permuta catiónica revestida com nicotina; e (d) remoção da água da referida mistura. Resulta uma composição de nicotina que tem uma taxa de libertação de nicotina não inferior a 70% ao longo de um período de 10 minutos.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO E COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA CONTENDO NICOTINA"

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a um processo para a produção de uma composição contendo nicotina que tem uma taxa de libertação controlada de nicotina. Mais particularmente, esta invenção refere-se a um processo para a produção de um produto compreendendo nicotina e uma resina de permuta catiónica, tendo esse produto uma taxa de libertação de nicotina de, pelo menos, 70% ao longo de um período de 10 minutos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A nicotina é um alcalóide bem conhecido e muito caracterizado que pode ser isolado das folhas secas de *Nicotiana tabacum*. As suas numerosas utilizações comerciais incluem aplicações tais como um fumigante, um insecticida e semelhantes. É terapeuticamente valiosa no tratamento da síndrome de abstinência do tabaco. Este tratamento baseia-se no facto de a administração de nicotina ao organismo ter sido prontamente efectuada pelo método de fumar, e. g., a partir de cigarros, cachimbos ou charutos. O fumador experimenta uma sensação de satisfação proveniente dessa administração. Contudo, o fumar pode estar associado a perigos para a saúde não necessariamente associados à administração da nicotina propriamente dita.

Como resultado, foram concebidos métodos que não envolvem fumar para administrar nicotina ao organismo. Estes incluem gomas de mascar contendo nicotina, pensos dérmicos impregnados com nicotina, inaladores de nicotina e semelhantes. Diversas patentes descreveram esses produtos.

A patente U.S. N.º 4692462 divulga um sistema de administração de fármaco transdérmico que tem um reservatório de fármaco composto, em parte, por uma resina de permuta iónica. O reservatório de fármaco também contém água e tem, portanto, um prazo de validade desvantajosamente curto.

O WO 94/08572 é semelhante à patente '462 acima identificada mas tem um componente não aquoso, que aumenta o prazo de validade.

A patente U.S. N.º 3901248 divulga uma composição mastigável substituta do fumo que compreende uma base de goma de mascar e nicotina em combinação com certas resinas de permuta catiónica insolúveis em saliva. Quando essa composição é mastigada, a nicotina é libertada na boca em quantidades pequenas e reduzidas, dentro dos primeiros poucos minutos de mastigação. A composição é marginalmente eficaz na indução da sensação agradável de fumar que é tipicamente desejada por quem está envolvido na terapia que incorpora essa goma de mascar.

O documento WO-A-94127576 divulga composições para administração nasal de fármacos contendo nicotina. Um primeiro impulso de nicotina é administrado imediatamente, seguido por um segundo impulso administrado de modo controlado ao longo de um período de 12 horas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um produto de nicotina que tem uma taxa de libertação de nicotina não inferior a 70% ao longo de um período de 10 minutos, bem como um processo para produzir esse produto. Esse produto é produzido por um processo compreendendo os passos de:

(a) preparação de uma solução aquosa de um poliol orgânico como definido abaixo;

(b) mistura da referida solução aquosa do poliol orgânico com uma resina de permuta catiónica seleccionada do grupo consistindo em (i) um tipo de resina metacrílica, do tipo fracamente ácido contendo grupos funcionais carboxílicos, (ii) uma resina de poliestireno, de tipo fortemente ácido contendo grupos funcionais sulfónicos e (iii) uma resina de poliestireno, de tipo ácida intermédia contendo grupos funcionais fosfónicos formando assim uma mistura de resinas de permuta catiónica que tem alguns dos seus sítios de permuta iónica parcialmente bloqueados com o referido poliol;

(c) mistura com a referida mistura do passo (b) de uma solução aquosa de nicotina para formar uma mistura de resinas de permuta catiónica revestida com nicotina; e

(d) remoção da água da referida mistura.

Resulta uma composição de nicotina que tem uma taxa de libertação de nicotina não inferior a 70% ao longo de um período de dez minutos.

De acordo com a presente invenção, são divulgados um processo, um produto desse processo e uma composição resultante desse processo. A composição é uma que contém nicotina. A nicotina nesta composição tem uma taxa de libertação não inferior a 70% ao longo de um período de 10 minutos. O método pelo qual é determinada essa taxa de libertação está descrito em mais pormenor na U.S.P. Official Monograph, Volume 25, páginas 1225 e 1226.

O produto produzido pelo processo de acordo com a presente invenção contém, para além da nicotina divulgada acima, uma resina de permuta catiónica e um poliol orgânico.

Qualquer resina de permuta iónica catiónica de qualidade farmacêutica utilizada para ligar moléculas aniónicas aos sítios de permuta iónica pode ser utilizada nesta invenção. Exemplos desses materiais catiónicos são: os que têm um grupo ácido carboxílico, tal como uma resina do tipo fracamente ácido contendo grupos funcionais carboxílicos (estas resinas são tipicamente derivadas de polímeros ou copolímeros de ácido metacrílico ou ácido polimetacrílico); as resinas de tipo fortemente ácido contendo grupos funcionais sulfónicos (estas resinas são tipicamente derivadas de polímeros de estireno ou copolímeros de estireno e divinilbenzeno); ou as resinas de tipo ácido intermédio contendo grupos funcionais de ácido fosfónico (estas resinas são tipicamente derivadas de polímeros de estireno ou copolímeros de estireno e divinilbenzeno).

As resinas de permuta catiónica são bem conhecidas na técnica e a presente invenção abrange todas elas.

Resinas de permuta catiónica representativas de utilização de acordo com a presente invenção estão divulgadas na patente U.S. N.º 3901258. As resinas de permuta catiónica preferidas são as conhecidas na técnica como as resinas Amberlite® e incluem, por exemplo, Amberlite® IR-20, Amberlite® IRP-69, Amberlite® IRP-64, Amberlite® IRP-58, Amberlite® IRC-50, Amberlite® IRP-69, etc.

O produto de acordo com a presente invenção também contém um poliol orgânico. O poliol orgânico é um hidrocarboneto em C₂ a C₁₂ linear ou ramificado não tóxico que tem, pelo menos, 2 grupos hidroxilo ou um hidrocarboneto cíclico ou heterocíclico em C₅ a C₁₂ não tóxico que tem, pelo menos, 2 grupos hidroxilo. Os primeiros compostos são ilustrados pelos álcoois poli-hidroxilados tais como 1,3-hidratos de carbono tais como glucose, sacarose, etc.

Na realização do processo de acordo com a presente invenção, é necessário combinar o poliol orgânico com a resina de permuta catiónica para formar uma mistura (pasta). Qualquer forma de mistura é aceitável. Contudo, é importante que a proporção de resina de permuta catiónica para poliol orgânico seja de cerca de 1:1 a cerca de 5:1. De um modo preferido, a proporção de resina de permuta catiónica para poliol orgânico é de cerca de 2:1 a cerca de 4:1, de um modo muito preferido cerca de 2,5:1.

Com a mistura (pasta) formada como divulgado acima, é intimamente misturada uma solução aquosa de nicotina. A concentração de nicotina na referida solução aquosa de nicotina é de cerca de 5% em peso a cerca de 40% em peso, de um modo preferido cerca de 10% a cerca de 30% em peso, de um modo muito preferido cerca de 15% em peso. Contudo, deve notar-se que a percentagem em peso de nicotina em água, tal como utilizada na

presente invenção é um tanto arbitrária, uma vez que já está presente água no processo. Tal como aqui indicado para este processo, essa concentração de nicotina pode ser de cerca de 5% a cerca de 40% em peso, mas também poderia ser até 50% ou superior.

A proporção de resina de permuta catiónica para nicotina é de cerca de 2:1 a cerca de 10:1. De um modo preferido, a proporção de resina de permuta catiónica para nicotina é de cerca de 3:1 a cerca de 6:1, de um modo muito preferido, cerca de 4:1.

A mistura, que é uma pasta em água da resina de permuta catiónica que incorpora nicotina e do poliol orgânico é, então, seca para retirar a água. Essa secagem pode ser realizada por quaisquer meios convencionais, *i. e.*, seca sobre uma purga de azoto, seca em vácuo, etc. Contudo, deve notar-se que a secagem da mistura a temperaturas superiores a 75-80 °C causa uma perda desvantajosa de nicotina e deve ser evitada.

A mistura seca é tipicamente peneirada até um tamanho de partículas substancialmente uniforme antes de ser utilizada.

Os exemplos seguintes demonstram o processo da presente invenção e as composições resultantes desse processo. Estes exemplos não devem de modo algum ser considerados como limitativos da invenção.

Processo de nicotina/resina

Um balão de fundo redondo de 1 litro de 3 tubuladuras, com camisa, equipado com aquecimento/arrefecimento externo, agitação mecânica e uma entrada de azoto gasoso é carregado com resina Amberlite® IRP-64 (61,0 gramas) e uma solução do poliol (24,0

gramas) e água (146,4 gramas). A mistura é agitada durante, pelo menos, 2 horas a 20-25 °C sob atmosfera de azoto. Uma solução de nicotina (15,0 gramas) e água (36,6 gramas) é então adicionada à mistura e a agitação é continuada durante mais 1 hora.

Uma vez completado o processo acima, o balão é reconfigurado para destilação em vácuo. A água é destilada da mistura reaccional a uma temperatura que não excede 70 °C e a ≥ 25 " de vácuo. O processo é parado quando deixa de ser recolhida água como destilado. Nessa altura, a mistura reaccional (o resíduo que permanece no balão) é uma massa solidificada. Este material sólido é transferido para uma cápsula de secagem e adicionalmente seco em vácuo a 50-60 °C com purga de azoto. A mistura é considerada seca quando uma análise de Karl Fisher mostra que o teor de água na massa sólida é <5%.

Vários polióis ilustrativos da presente invenção foram individualmente processados no processo da nicotina/resina acima referido. As misturas secas contendo estes diferentes polióis foram analisadas para determinar a concentração de nicotina e a taxa de libertação de nicotina de acordo com o processo descrito em U.S.P. Official Monograph, Volume 25, páginas 1225 e 1226. Os resultados para os polióis ilustrativos estão apresentados a seguir na Tabela 1.

Tabela 1

Exemplo	Composição	Ensaio	Nicotina libertada
		% de nicotina na amostra	%
1	Nicotina e glicerol	15,31	71
2	Nicotina e sorbitol	15,61	72
3	Nicotina e 1,6-hexanodiol	14,93	74
4	Nicotina e 1,2-propanodiol	15,62	72
5	Nicotina e inositol	14,40	76
6	Nicotina e sacarose	15,63	77
Comparativo	Nicotina e sem poliol	15,44	65

Embora os resultados apresentados acima dos Exemplos anteriores pareçam inequívocos, i. e., os polióis aumentam a taxa de libertação de nicotina da mistura de nicotina/resina, de forma a estabelecer a exactidão deste método da U.S.P., realizou-se um estudo da exactidão. Está apresentado a seguir na Tabela 2.

Tabela 2

% de Nicotina na amostra			% de Nicotina libertada	
	Sorbitol	Sem poliol	Sorbitol	Sem poliol
	15,48	15,47	73,45	65,9
	15,21	15,53	69,27	65,9
	16,04	15,45	70,75	65,1
	15,76	15,42	71,83	62,4
	15,45	15,45	71,50	63,8
	15,73	15,31	72,85	66,1
<i>média</i>	<i>15,61</i>	<i>15,44</i>	<i>72</i>	<i>65</i>
<i>Desvio padrão</i>	<i>0,29</i>	<i>0,07</i>	<i>1,50</i>	<i>1,50</i>
<i>% dpr</i>	<i>1,85%</i>	<i>0,48%</i>	<i>2,09%</i>	<i>2,31%</i>

Os dados da Tabela 2 mostram que a taxa de libertação de 72% da nicotina da amostra contendo sorbitol é reprodutível. Embora para uma amostra tenha sido determinada como 69,3%, está dentro da flutuação normal do método ($\pm 2\%$). Deve notar-se que esta falha aparente é remediada por repetição do ensaio, que é um processo normal para amostras que mostram uma taxa de libertação de $< 70\%$.

A taxa de libertação para a amostra Sem Poliol da Tabela 1 também é confirmada por este estudo da exactidão, que dá sempre um valor de $< 70\%$.

Lisboa, 19 de Setembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de nicotina com uma taxa de libertação de nicotina não inferior a 70% compreendendo uma resina de permuta catiónica revestida com nicotina seleccionada do grupo consistindo em:

(i) uma resina metacrílica, do tipo fracamente ácido contendo grupos funcionais carboxílicos,

(ii) uma resina de poliestireno, de tipo fortemente ácido contendo grupos funcionais sulfónicos e

(iii) uma resina de poliestireno, de tipo ácido intermédio contendo grupos funcionais fosfónicos.

tendo a referida resina de permuta catiónica alguns dos seus sítios de permuta iónica parcialmente bloqueados por um poliol orgânico, em que o referido poliol orgânico é um hidrocarboneto em C₂ a C₁₂ linear ou ramificado que tem, pelo menos, 2 grupos hidroxilo ou um hidrocarboneto cíclico ou heterocíclico em C₅ a C₁₂ que tem, pelo menos, 2 grupos hidroxilo e, em que a proporção de resina de permuta catiónica para poliol orgânico é de 1:1 a 5:1.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a concentração de poliol orgânico na referida solução aquosa de poliol orgânico é de 5% em peso a 60% em peso.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que a concentração de nicotina na referida solução aquosa de nicotina é de 5% em peso a 40% em peso.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que proporção de resina de permuta catiónica para nicotina é de 2:1 a 10:1.
5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que a proporção de resina de permuta catiónica para nicotina é de 3:1 a 6:1.
6. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que a proporção de resina de permuta catiónica para nicotina é cerca de 4:1.
7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que a proporção de resina de permuta catiónica para poliol orgânico é de 2:1 a 4:1.
8. Composição de acordo com a reivindicação 7, em que a proporção de resina de permuta catiónica para poliol orgânico é cerca de 2,5:1.
9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que o referido poliol orgânico é frutose, sacarose ou glicerina.
10. Processo para a preparação de uma composição de nicotina com uma taxa de libertação de nicotina não inferior a 70%, compreendendo os passos de:
 - (a) preparação de uma solução aquosa de um poliol orgânico, em que o referido poliol orgânico é um hidrocarboneto em C₂ a C₁₂ linear ou ramificado que tem, pelo menos, 2 grupos hidroxilo ou um hidrocarboneto cíclico ou heterocíclico em C₅ a C₁₂ que tem, pelo menos, 2 grupos hidroxilo,

(b) mistura da referida solução aquosa do poliol orgânico com uma resina de permuta catiónica seleccionada do grupo consistindo em: (i) uma resina metacrílica, do tipo fracamente ácido contendo grupos funcionais carboxílicos, (ii) uma resina de poliestireno, de tipo fortemente ácido contendo grupos funcionais sulfónicos e (iii) uma resina de poliestireno, de tipo ácido intermédio contendo grupos funcionais fosfónicos, formando assim uma mistura de resina de permuta catiónica que tem alguns dos seus sítios de permuta iónica parcialmente bloqueados com o referido poliol em que a proporção da resina de permuta catiónica para poliol é de 1:1 a 5:1,

(c) mistura com a referida mistura do passo (b) de uma solução aquosa de nicotina para formar uma mistura de resina de permuta catiónica revestida com nicotina e

(d) remoção da água da referida mistura para produzir a referida composição de nicotina com uma taxa de libertação de nicotina não inferior a 70%.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que a concentração de poliol orgânico na referida solução aquosa de poliol orgânico é de 5% em peso a 60% em peso.
12. Processo de acordo com a reivindicação 10 ou a reivindicação 11, em que a concentração de nicotina na referida solução aquosa de nicotina é de 5% em peso a 40% em peso.
13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, em que a proporção de resina de permuta catiónica para nicotina é de 2:1 a 10:1.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, em que a proporção de resina de permuta catiónica para nicotina é de 3:1 a 6:1.
15. Processo de acordo com a reivindicação 13, em que a proporção de resina de permuta catiónica para nicotina é de cerca de 4:1.
16. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, em que a proporção de resina de permuta catiónica para poliol orgânico é de 2:1 a 4:1.
17. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que a proporção de resina de permuta catiónica para poliol orgânico é de cerca de 2,5:1.
18. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 17, em que o referido poliol orgânico é frutose, sacarose ou glicerina.

Lisboa, 19 de Setembro de 2008