



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

(11) BR 112019027286-0 B1



(22) Data do Depósito: 15/06/2018

(45) Data de Concessão: 22/02/2022

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE DISSOLUÇÃO ORAL DE MELATONINA COM AGENTE ACIDIFICANTE QUE TORNA MELATONINA SOLÚVEL EM SALIVA

(51) Int.Cl.: A61K 31/4045; A61K 9/20; A61K 9/70.

(30) Prioridade Unionista: 20/06/2017 US 62/522,473.

(73) Titular(es): SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A..

(72) Inventor(es): SYED M. SHAH; DANIEL HASSAN; FRED HASSAN; PATRICK CORSINO.

(86) Pedido PCT: PCT US2018037698 de 15/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/236678 de 27/12/2018

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/12/2019

(57) Resumo: Trata-se de uma composição que inclui uma forma de dosagem farmacêutica configurada para desintegrar em saliva e manter um pH de 4 ou menos dentro da saliva durante o tempo que a forma de dosagem é dissolvida na mesma. A forma de dosagem inclui uma quantidade terapeuticamente eficaz de melatonina em uma matriz de carreador, um desintegrante e uma quantidade suficiente de ácido para conferir o pH à saliva. A quantidade de desintegrante é suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de dez minutos a partir do contato com a saliva.

Relatório Descritivo de Patente de Invenção para:
“COMPOSIÇÃO DE DISSOLUÇÃO ORAL DE MELATONINA COM AGENTE ACIDIFICANTE QUE TORNA MELATONINA SOLÚVEL EM SALIVA”.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere ao campo de formas de dosagem farmacêuticas de dissolução oral e, mais particularmente, àquelas que contêm melatonina.

REFERÊNCIA CRUZADA AO PEDIDO RELACIONADO

[0002] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido provisório nº US 62/522,473, depositado em 20 de junho de 2017, o qual está incorporado a título de referência em sua totalidade.

ANTECEDENTES

[0003] A melatonina é um hormônio produzido naturalmente que ajuda a regular os ciclos de dormir/acordar do corpo. A quantidade de melatonina que o corpo produz depende da hora do dia. Os níveis endógenos de melatonina começam a aumentar à noite, atingem o pico durante o final da noite e gradualmente começam a diminuir no início da manhã.

[0004] A melatonina é conhecida por ter muitos benefícios terapêuticos, associados especificamente ao sono. A mesma tem sido usada para tratar problemas de sono como insônia e síndrome de mudança rápida de fuso horário. A mesma também tem sido usada para ajudar pacientes a reprogramarem seus relógios circadianos para considerar alterações em ciclos diurnos/noturnos por conta de mudanças de tempo. A mesma também tem sido sugerida para agir como antioxidante.

[0005] Os tratamentos de melatonina orais convencionais apresentam vários problemas. As formas de dosagem oral têm apresentado biodisponibilidade baixa e variável. Podem levar muito

tempo para a absorção no plasma quando administradas através do trato gastrointestinal. Isto se deve ao fato de que a melatonina precisa ser liberada primeiro da forma de dosagem e, então, permear as paredes do trato gastrointestinal antes de entrar na corrente sanguínea.

[0006] Formas de dosagem oral de dissolução oral também existem, mas sofrem de suas próprias desvantagens. As mesmas fornecem frequentemente uma dose de melatonina mensurável e não confiável ao paciente. A dose que um paciente absorve pode variar mesmo quando o mesmo produto é administrado ao mesmo ou a pacientes diferentes.

BREVE SUMÁRIO

[0007] As composições de melatonina aqui descritas são formuladas para fornecer melatonina à boca onde a mesma é absorvida pelo corpo através da mucosa oral. Para superar o pH alto da saliva e da língua, a composição inclui um agente acidificante que abaixa o pH dentro da boca, o que aumenta a solubilidade oral da melatonina. Por ser mais solúvel na boca, a melatonina pode passar mais prontamente através da mucosa oral e para o interior da corrente sanguínea. Isso pode tornar a dose de melatonina no plasma mais previsível quando comparada às formas de dosagem de melatonina de dissolução oral convencionais.

[0008] Um primeiro exemplo da composição inclui uma forma de dosagem farmacêutica configurada para desintegrar em saliva e manter um pH de 4 ou menos dentro da saliva durante o tempo em que a forma de dosagem é dissolvida na mesma. A forma de dosagem pode incluir uma quantidade terapeuticamente eficaz de melatonina em uma matriz carreadora, um desintegrante e uma quantidade suficiente de ácido para conferir o pH à saliva. A quantidade de desintegrante é suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de dez minutos do contato com a saliva.

[0009] A forma de dosagem deste primeiro exemplo pode ser pelo menos um dentre um comprimido sublingual, um comprimido bucal e uma tira de polímero.

[0010] Quando a forma de dosagem desse primeiro exemplo é um comprimido bucal ou sublingual, a mesma pode ser no mínimo 20% p/p do ácido.

[0011] Quando a forma de dosagem desse primeiro exemplo é uma tira de polímero, a mesma pode ser no mínimo 5% p/p do ácido.

[0012] Quando a forma de dosagem desse primeiro exemplo é um comprimido bucal, a mesma pode ser no mínimo 6% p/p do desintegrante.

[0013] Quando a forma de dosagem desse primeiro exemplo é um comprimido sublingual, a mesma pode ser no mínimo 15% p/p do desintegrante.

[0014] A quantidade terapeuticamente eficaz de melatonina nesse primeiro exemplo pode ser de 0,2 mg a 20 mg.

[0015] A forma de dosagem desse primeiro exemplo pode ser um comprimido e a matriz carreadora inclui celulose microcristalina como pelo menos 45% p/p da forma de dosagem, o ácido como pelo menos 20% p/p da forma de dosagem e o desintegrante como pelo menos 6% p/p da forma de dosagem.

[0016] O ácido nesse primeiro exemplo pode ser um ácido carboxílico como um ácido cítrico.

[0017] Na forma de dosagem desse primeiro exemplo, a quantidade de desintegrante pode ser suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de 2 minutos do contato com a saliva.

[0018] Na forma de dosagem desse primeiro exemplo, a quantidade de desintegrante pode ser suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de 1 minuto do

contato com a saliva.

[0019] Um segundo exemplo da composição inclui uma forma de dosagem farmacêutica configurada para desintegrar em saliva e manter um pH de 4 ou menos dentro da saliva durante o tempo em que a forma de dosagem é dissolvida na mesma. A forma de dosagem inclui melatonina de 0,2% p/p a 20% p/p em quantidade terapeuticamente eficaz; uma matriz carreadora incluindo carga de 45% p/p a 68% p/p e de 6% p/p a 20 % p/p de desintegrante. A quantidade de desintegrante é suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de dez minutos do contato com a saliva. A forma de dosagem inclui também ácido de 20% p/p a 30% p/p. A quantidade de ácido é eficaz para conferir o pH à saliva.

[0020] A forma de dosagem desse segundo exemplo pode ser pelo menos um dentre um comprimido sublingual ou bucal.

[0021] Na forma de dosagem desse segundo exemplo, o desintegrante pode incluir crospovidona, a carga pode incluir celulose microcristalina e o ácido pode incluir ácido cítrico.

[0022] Quando a forma de dosagem desse segundo exemplo é um comprimido sublingual, o desintegrante pode ser no mínimo 15% p/p da forma de dosagem.

[0023] A quantidade terapeuticamente eficaz de melatonina nesse segundo exemplo pode ser de 0,2 mg a 20 mg.

[0024] O ácido nesse segundo exemplo pode ser um ácido carboxílico como ácido cítrico.

[0025] Na forma de dosagem desse segundo exemplo, a quantidade de desintegrante pode ser suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de 2 minutos do contato com a saliva.

[0026] Na forma de dosagem desse segundo exemplo, a quantidade de desintegrante pode ser suficiente para fazer com que a

forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de 1 minutos do contato com a saliva.

[0027] Um terceiro exemplo da composição inclui uma forma de dosagem farmacêutica em tira oral configurada para desintegrar em saliva e manter um pH de 4 ou menos dentro da saliva durante o tempo em que a tira se dissolve na mesma. A forma de dosagem inclui melatonina de 0,2% p/p a 20 % p/p em quantidade terapeuticamente eficaz; uma matriz carreadora incluindo polímeros solúveis em água de 45% p/p a 90% p/p, um plastificante de 1% p/p a 20 % p/p e ácido de 5% p/p a 20% p/p. A quantidade de ácido é eficaz para conferir o pH à saliva.

[0028] Na composição desse terceiro exemplo, a tira tem uma espessura de 1 mm ou menos.

[0029] Na composição desse terceiro exemplo, a forma de dosagem pode incluir adicionalmente de 20% p/p a 30 em p/p de tensoativo.

[0030] Na composição desse terceiro exemplo, o polímero solúvel em água pode ser de 50% p/p a 70% p/p da forma de dosagem.

[0031] Na composição desse terceiro exemplo, o ácido pode ser de 8% p/p a 12% p/p da forma de dosagem.

[0032] Na composição desse terceiro exemplo, o ácido pode ser um ácido carboxílico como um ácido cítrico.

[0033] Qualquer um dentre o primeiro, o segundo e o terceiro exemplos da composição descritos acima pode ser usado em um método de tratamento. Um exemplo de tal método inclui administrar uma composição compreendendo uma forma de dosagem farmacêutica a um indivíduo em necessidade da mesma. A forma de dosagem farmacêutica se desintegra na saliva do indivíduo enquanto mantém um pH de 4 ou menos dentro da saliva durante o tempo em que a forma de dosagem é dissolvida. A forma de dosagem inclui uma quantidade terapeuticamente eficaz de melatonina em uma matriz carreadora, um

desintegrante e uma quantidade suficiente de ácido para conferir o pH à saliva. A quantidade de desintegrante é suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de dez minutos do contato com a saliva.

[0034] A forma de dosagem nesse método pode ser pelo menos um dentre um comprimido sublingual, um comprimido bucal e uma tira de polímero.

[0035] A forma de dosagem nesse método pode ser um comprimido bucal ou sublingual, que é pelo menos 20% p/p do ácido.

[0036] A forma de dosagem nesse método pode ser uma tira de polímero, que é pelo menos 5% p/p do ácido.

[0037] A forma de dosagem nesse método pode ser um comprimido bucal, que é pelo menos 6% p/p de desintegrante.

[0038] A forma de dosagem nesse método pode ser um comprimido sublingual, que é pelo menos 15% p/p de desintegrante.

[0039] Nesse método, a quantidade terapeuticamente eficaz de melatonina pode ser de 0,2 mg a 20 mg.

[0040] A forma de dosagem nesse método pode ser um comprimido e a matriz carreadora pode incluir celulose microcristalina como pelo menos 45% p/p da forma de dosagem, o ácido como pelo menos 20% p/p da forma de dosagem e o desintegrante como pelo menos 6% p/p da forma de dosagem.

[0041] Nesse método, a administração pode ocorrer dentro de 30 minutos do tempo em que o indivíduo deseja dormir.

[0042] Nesse método, a administração pode ocorrer à noite após o indivíduo ter acordado do sono e desejar dormir novamente.

[0043] Nesse método, o ácido pode ser um ácido carboxílico como um ácido cítrico.

[0044] Nesse método, a quantidade de desintegrante pode ser suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre

completamente na saliva dentro de 2 minutos do contato com a saliva.

[0045] Nesse método, a quantidade de desintegrante pode ser suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de 1 minuto do contato com a saliva.

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES EXEMPLIFICATIVAS

[0046] Um problema com a administração da melatonina através de uma forma de dosagem de liberação oral é que o pH da boca, especificamente da saburra lingual, é muito alto. O pH da saliva foi relatado como sendo cerca de 6,4 a 6,6 e o pH da saburra lingual foi relatado como sendo a cerca de 7,1 a 7,4. Consulte Tollentino et al, Journal of Applied Oral Science, 19(2), página 90 (2011). Por conta de a melatonina ser pouco solúvel em pHs quase neutros e básicos, a melatonina em uma forma de dosagem de liberação oral pode não ser solúvel o suficiente para estar disponível para absorção através da mucosa oral, especificamente a mucosa sublingual ou bucal.

[0047] As composições aqui descritas superam esse problema. As mesmas incluem melatonina em uma forma de dosagem de aplicação de mucosa oral adaptada para liberar a melatonina na boca onde a mesma pode, então, ser absorvida através da mucosa oral e um agente acidificante que confere um pH baixo o suficiente à forma de dosagem e à saliva próxima à forma de dosagem para tornar a melatonina solúvel em água.

[0048] As composições são formuladas para entregar a melatonina através da mucosa oral. A mucosa oral inclui, por exemplo, a mucosa bucal e a mucosa sublingual. Dependendo da formulação, exemplos diferentes da composição podem ser alvejados para aplicação bucal e/ou sublingual.

[0049] A mucosa sublingual é a membrana de muco oral mais permeável e é uma via estabelecida para administração oral. A mucosa bucal é menos permeável que a mucosa sublingual, mas também é uma

via estabelecida para administração oral. Alguns exemplos de formas de dosagem sublinguais e bucais incluem comprimidos dissolventes, pastilhas, balas, tiras e cápsulas macias. Respectivamente, as formas de dosagem sublinguais e bucais produzem uma alta concentração de melatonina sublingual/bucal de modo que a melatonina possa ser absorvida através da mucosa sublingual/bucal. A aplicação de componentes ativos através da mucosa sublingual ou bucal é conhecida por produzir um início rápido de ação do componente ativo e desvia do trato gastrointestinal.

[0050] Existem muitos tipos diferentes de formas de dosagem de dissolução oral para absorção de componentes ativos pela mucosa oral. Alguns exemplos de formas de dosagem de mucosa oral incluem comprimidos dissolventes orais, comprimidos mastigáveis, grânulos dissolventes, pastilhas, tiras, gomas de mascar e similares. Embora certos exemplos particulares dessas formas de dosagem sejam descritos no presente documento, deve ser compreendido que o escopo desta revelação inclui o preparo da composição em qualquer uma dessas formas de dosagem e formas de dosagem similares que não foram mencionadas aqui em detalhes.

[0051] Um comprimido de dissolução oral ou comprimido de desintegração oral é formulado para desintegrar na boca em vez de ser engolido inteiramente. Uma das vantagens de tal forma de dosagem é que a mesma pode ser administrada sem água. A saliva da boca do indivíduo faz com que o comprimido se desintegre. Os conteúdos desintegrados devem ser mantidos na boca do indivíduo sem ser engolidos por um tempo específico enquanto a melatonina é absorvida na mucosa oral do indivíduo.

[0052] Os comprimidos dissolventes orais podem ser preparados ao misturar os ingredientes juntos e os comprimindo em um comprimido. O comprimido pode ter qualquer formato desejado, porém é

frequentemente em formato de disco e é pequeno o suficiente para ficar em uma cavidade na boca adjacente à mucosa oral sendo alvejado para aplicação.

[0053] Um comprimido sublingual tem por objetivo ser mantido embaixo da língua sem ser engolido por um tempo enquanto o comprimido desintegra e a melatonina é absorvida através da mucosa sublingual. Conseqüentemente, um comprimido sublingual deve ter um tamanho e formato que sejam confortáveis para o posicionamento embaixo da língua.

[0054] Um comprimido bucal tem por objetivo ser mantido entre os dentes e a bochecha sem ser engolido por um tempo enquanto o comprimido desintegra e a melatonina é absorvida através da mucosa bucal. Conseqüentemente, um comprimido bucal deve ter um tamanho e formato que sejam confortáveis para posicionamento entre os dentes e a bochecha.

[0055] O comprimido, independentemente de seu alvo para absorção pretendido, pode ser colocado diretamente na língua onde o mesmo pode dissolver e a melatonina ser absorvida através da mucosa oral em geral.

[0056] Em um outro exemplo, o comprimido é um comprimido mastigável que é mascado pelo paciente. O comprimido mastigável pode ser administrado ao colocá-lo na boca do paciente. O comprimido mastigável pode, então, ser movido através da boca durante a mastigação. O produto mascado pode ser embalado às vezes entre as gomas e as bochechas ou embaixo da língua.

[0057] Uma tira de polímero, tira de dissolução oral ou forma de dosagem de filme fino oral é um filme de polímero fino de frequentemente menos de 1 mm de espessura, que adere à pele dentro da boca e desintegra rapidamente na mesma. A tira inclui uma matriz carreadora de polímero hidrofílico que contém a melatonina. A tira não

precisa de água para administração uma vez que a mesma se desintegrará no contato com a saliva.

[0058] Quando comparada a um comprimido, a tira é flexível e requer menos espaço de embalagem. A tira também fornece uma área superficial maior para entrar em contato com a pele se comparada com comprimidos. A área superficial pode ser de, por exemplo, 1 a 20 cm².

[0059] A tira tem por objetivo ser colocada na pele dentro da boca, frequentemente na língua, embaixo da língua ou bochecha, e é mantida sem ser engolida por um tempo enquanto a tira se desintegra e a melatonina é absorvida através da mucosa oral.

[0060] A forma de dosagem de tira de polímero pode ser preparada usando uma abordagem convencional como fundição por solvente, extrusão a quente, fundição semissólida, extrusão por dispersão e laminação.

[0061] A composição pode ser formulada de tal modo que a forma de dosagem se desintegre completamente dentro da boca em aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 2 minutos ou aproximadamente 1 minuto seguindo a administração à boca e o contato com a saliva.

[0062] O agente acidificante abaixa o pH dentro da boca para abaixar temporariamente o pH local da saliva e/ou da saburra lingual para manter a melatonina em uma forma solúvel nas interfaces da mucosa para absorção. O agente acidificante abaixa o pH da saliva e/ou da saburra lingual a um pH de aproximadamente 4 ou menos, aproximadamente 1 a aproximadamente 4, aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ou aproximadamente 3 a aproximadamente 4. O pH pode ser mantido no nível desejado durante substancialmente todo o tempo em que a composição começa a se desintegrar na saliva para quando a mesma é completamente desintegrada na saliva. Em um

exemplo específico, o pH é mantido em 3,3 ou abaixo, o que é abaixo do pKa de melatonina.

[0063] A composição é configurada para desintegrar em saliva e manter um pH de 4 ou menos dentro da saliva durante o tempo em que a forma de dosagem é dissolvida na mesma. Em certos exemplos, o pH é mantido em 3,3 ou menos ou de 2 a 3,3. A frase "durante o tempo em que a forma de dosagem é dissolvida na mesma" se refere ao tempo de quando a forma de dosagem se desintegrou o suficiente na saliva para criar um pH local dentro da extensão desejada para tornar a melatonina na forma de dosagem solúvel. A quantidade de agente acidificante na composição é selecionada para fornecer o pH desejado.

[0064] O agente acidificante pode incluir pelo menos um ácido orgânico e/ou inorgânico, incluindo ácidos carboxílicos como ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético ou similares; e ácido fosfórico, ácido clorídrico ou similares.

[0065] O agente acidificante pode incluir pelo menos um agente tampão como uma base conjugada do(s) ácido(s) usado(s) no agente acidificante. Exemplos incluem sais de citrato como citrato monossódico e sais de fosfato como sais de monopotássio de ácido fosfórico e similares.

[0066] Os ingredientes da composição são combinados em uma matriz carreadora que fornece a estrutura física da forma de dosagem. A composição da matriz carreadora varia dependendo do tipo de forma de dosagem que é usado.

[0067] Para formas de dosagem do tipo de comprimido e similares, a maior parte da matriz carreadora pode ser uma carga farmacêutica ou um agente avolumador. Exemplos de tais cargas incluem, mas não se limitam a sacaroses, lactoses, manitóis, di-hidratos de fosfato dicálcico, amidos, materiais celulósicos, celulosas microcristalinas e similares.

[0068] Para formas de dosagem de tipo de comprimido e similares,

a matriz carreadora pode incluir também um desintegrante. O desintegrante é eficaz para acelerar a taxa de desintegração da forma de dosagem na boca, frequentemente por expandir e fazer com que a forma de dosagem se desmorone. Alguns exemplos de desintegrantes incluem, mas não se limitam a croscarmelose sódica, crospovidona, glicolato de amido de sódio e similares. O desintegrante podem também ser chamado de superdesintegrante.

[0069] A composição pode incluir um aglutinante que ajuda a aderir os componentes da forma de dosagem. Exemplos de aglutinantes incluem, mas não se limitam a açúcares como glicoses, lactoses, dextroses, frutoses, sacaroses e similares; álcoois de açúcar como manitol, sorbitol e xilitol e similares; gomas como goma de acácia, goma de xantana, goma guar, goma de sementes de alfarroba e similares; amido; celulose, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, alginato, gelatina, metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose, hidróxi-propil-metil celulose, ácido poliacrílico, polietileno glicol e outras possibilidades.

[0070] Para formas de dosagem do tipo de tira de polímero, a matriz carreadora pode incluir um polímero solúvel em água. Exemplos de polímeros solúveis em água incluem, mas não se limitam a poli(óxido de etileno), maltodextrina, hidroxipropil metilcelulose, hidróxi propil celulose, amido, amido modificado, pulano, gelatina, carboximetilcelulose e similares.

[0071] Para formas de dosagem do tipo de tira de polímero, a matriz carreadora pode incluir também um plastificante, em uma quantidade tipicamente menor que o polímero. O plastificante é eficaz para amaciar o polímero e tornar o mesmo mais flexível do que o mesmo seria sem o plastificante. Exemplos de plastificantes incluem, mas não se limitam a glicerol, glicerina, polietileno glicóis, propilenoglicol, sorbitol sorbitano e similares.

[0072] A composição pode incluir um espessante. Exemplos de

espessantes incluem, mas não se limitam a bases de goma e similares, gomas como goma de acácia, goma de xantana, goma de guar, goma de sementes de alfarroba, carragena e similares. Um espessante pode ser especialmente útil em formas de dosagem de tira de polímero.

[0073] A composição pode incluir um tensoativo. Exemplos de tensoativos incluem, mas não se limitam a lauril sulfato de sódio, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, polissorbato 20, álcool cetearílico, tensoativos de glicerila, cloreto de piridínio de cetila e similares.

[0074] A composição pode incluir um agente mucoadesivo como um polímero mucoadesivo para melhorar a adesão da forma de dosagem à mucosa oral, o que pode também melhorar a retenção no campo de aplicação desejado. Exemplos de agentes mucoadesivos incluem, mas não se limitam a alginatos, lectinas, carrageninas, pectinas, materiais celulósicos e similares.

[0075] A composição pode incluir um adoçante para melhorar o gosto da forma de dosagem. Os adoçantes incluem adoçantes naturais e artificiais incluindo, mas não se limitando a sucraloses, aspartames, sacarinas, estévias, potássios de acessulfame, álcoois de açúcar como glicerol, sorbitol, maltitol, manitol e eritritol, isomalte, maltodextrina, açúcares naturais e similares.

[0076] A composição pode incluir um sabor como um sabor natural ou artificial. A composição pode incluir também um agente corante para dar uma cor desejada à forma de dosagem.

[0077] Vários exemplos mais específicos da composição serão descritos agora. Esses exemplos são apresentados como porcentagem em peso (% em p/p) do ingrediente específico em relação à forma de dosagem. Qualquer combinação dos ingredientes em % em p/p listados abaixo pode ser empregada em quaisquer composições de exemplo discutidas na presente invenção.

[0078] Em algumas das composições, a melatonina pode ser 0,1% a 5% p/p; 0,1% a 2% p/p, 0,1% a 1% p/p ou 0,2% a 0,7% p/p da composição.

[0079] Em algumas das composições, o agente acidificante pode ser 0,5% a 30% p/p, 1% a 25% p/p, 25% a 30% p/p, 8% a 12% p/p, 1% a 15% p/p, 5% a 15% p/p, 2% a 10% p/p, 7% a 15% p/p, 6% a 10% p/p ou 7% a 9% p/p da composição. A quantidade de agente acidificante é eficaz para conferir o pH discutido na presente invenção à forma de dosagem e saliva próxima à dosagem para tornar a melatonina solúvel na saliva.

[0080] Três exemplos adicionais mais particulares de possíveis formas de dosagem são descritos agora. Deve-se compreender que todos esses três exemplos de forma de dosagem são exemplos do primeiro exemplo da composição descrita acima.

Tabela 1. Exemplos de possíveis quantidades de certos ingredientes em uma forma de dosagem

Ingrediente	% em p/p	% em p/p	% em p/p	% em p/p
melatonina	0,2 a 2	0,5 a 1,5	0,8 a 1,2	cerca de 1
desintegrante	15 a 20	16 a 19	16 a 18	cerca de 17,5
agente acidificante	20 a 30	22 a 29	25 a 29	cerca de 27,5
carga	46 a 63	50 a 60	52 a 58	cerca de 54

[0081] A Tabela 1 fornece vários exemplos de faixas em % em p/p exemplificadoras de certos ingredientes principais em uma forma de dosagem como um comprimido sublingual. O equilíbrio em % em p/p da forma de dosagem da Tabela 1 pode incluir um agente de fluxo, um adoçante, um aroma e uma cor, por exemplo. O agente de fluxo pode ser de 0,05% p/p a 0,2% p/p ou aproximadamente 0,1% p/p da forma de dosagem. O aroma pode ser de 0,1% p/p a 5% p/p ou aproximadamente 2,5% p/p da forma de dosagem. O adoçante pode ser de 0,1% p/p a 5% p/p ou aproximadamente 2,5% p/p da forma de dosagem. A cor pode ser de 0,25% p/p a 0,75% p/p ou

aproximadamente 0,5% p/p da forma de dosagem.

Tabela 2. Exemplos de possíveis quantidades de certos ingredientes em uma forma de dosagem

Ingrediente	% em p/p	% em p/p	% em p/p	% em p/p
melatonina	0,2 a 2	0,5 a 1,5	0,8 a 1,2	cerca de 1
desintegrante	6 a 10	7 a 9	7,5 a 8,5	cerca de 8
agente acidificante	20 a 30	22 a 29	25 a 29	cerca de 27,5
carga	50 a 68	55 a 61	56 a 60	cerca de 58

[0082] A Tabela 2 fornece vários exemplos de faixas em % em p/p exemplificadoras de certos ingredientes principais em uma forma de dosagem como um comprimido bucal. O equilíbrio em % em p/p da forma de dosagem da Tabela 2 pode incluir um agente de fluxo, um adoçante, um aroma e uma cor, por exemplo. O agente de fluxo pode ser de 0,05% p/p a 0,2% p/p ou aproximadamente 0,1% p/p da forma de dosagem. O aroma pode ser de 0,1% p/p a 5% p/p ou aproximadamente 2,5% p/p da forma de dosagem. O adoçante pode ser de 0,1% p/p a 5% p/p ou aproximadamente 2,5% p/p da forma de dosagem. A cor pode ser de 0,25% p/p a 0,75% p/p ou aproximadamente 0,5% p/p da forma de dosagem.

Tabela 3. Exemplos de possíveis quantidades de certos ingredientes em uma forma de dosagem

Ingrediente	% em p/p	% em p/p	% em p/p	% em p/p
melatonina	0,05 a 2	0,25 a 1,5	0,25 a 0,75	cerca de 0,5
polímero de matriz carreadora	45 a 90	55 a 65	58 a 62	cerca de 60
agente acidificante	5 a 20	7 a 13	8 a 12	cerca de 10,5

[0083] A Tabela 3 fornece vários exemplos de faixas em % em p/p

exemplificadoras de certos ingredientes principais em uma forma de dosagem como uma tira de polímero. O equilíbrio de % em p/p da forma de dosagem da Tabela 3 pode incluir um plastificante, um tensoativo, um espessante, um adoçante, um aroma e uma cor, por exemplo. O plastificante pode ser de 1% p/p a 20% p/p ou aproximadamente 10% p/p da forma de dosagem. O tensoativo pode ser de % p/p a 20% p/p ou aproximadamente 10% p/p da forma de dosagem. O espessante pode ser de 2,5% p/p a 5% p/p ou aproximadamente 3,5% p/p da forma de dosagem. O aroma pode ser de 0,1% p/p a 5% p/p ou aproximadamente 2,5% p/p da forma de dosagem. O adoçante pode ser de 0,1% p/p a 5% p/p ou aproximadamente 2,5% p/p da forma de dosagem. A cor pode ser de 0,25% p/p a 0,75% p/p ou aproximadamente 0,5% p/p da forma de dosagem.

[0084] Para qualquer um dos exemplos apresentados nas Tabelas 1 a 3, o ingrediente específico pode ser, por exemplo, um ou mais dos ingredientes em cada classe discutida nos parágrafos anteriores.

[0085] A composição pode ser administrada por via oral a um paciente humano ou animal em uma quantidade terapeuticamente eficaz, que é uma quantidade suficiente para proporcionar um benefício terapêutico afetando uma doença ou condição do corpo.

[0086] Uma quantidade terapeuticamente eficaz de melatonina pode ser, por exemplo: 0,01 a 1,000 mg, 0,01 a 500 mg, 0,01 a 100 mg, 0,01 a 50 mg, 0,01 a 25 mg, 0,01 a 10 mg, 0,01 a 5 mg. A quantidade terapeuticamente eficaz também pode variar fora dessas faixas. O peso em mg é frequentemente calibrado ao peso corporal do paciente em kg, logo essas doses de exemplo podem também ser escritas em termos de mg/kg de peso corporal por dia.

[0087] Na prática, a quantidade terapeuticamente eficaz pode variar dependendo de vários fatores associados ao paciente, incluindo idade, peso, altura, gravidade da condição, técnica de administração e outros

fatores. A quantidade terapeuticamente eficaz administrada a um paciente pode ser determinada pelo corpo médico levando em conta as circunstâncias relevantes.

[0088] A quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada ou prevista por evidência empírica. Dosagens específicas podem variar de acordo com vários fatores e podem ser determinadas inicialmente com base no experimento.

[0089] A composição pode ser administrada como uma dose única ou parte de um regime de dosagem. Para um regime de dosagem, a quantidade terapeuticamente eficaz é uma dose à dose ajustável para fornecer uma resposta terapêutica desejada.

[0090] Múltiplas doses podem ser administradas em um intervalo de tempo predeterminado e doses subsequentes podem ser proporcionalmente reduzidas ou aumentadas, dependendo da situação.

[0091] A composição pode ser usada para tratar muitas condições fisiológicas nas quais a melatonina fornece um benefício terapêutico. Em um método de uso específico, a composição é usada para fornecer uma dose aguda de melatonina ao paciente próximo ao horário de sono ou quando o paciente acorda e deseja voltar a dormir. A forma de dosagem através da mucosa oral fornecerá um início mais rápido dos efeitos de ajuda de sono da melatonina em comparação às formas de dosagem de melatonina convencionais aplicadas através do trato gastrointestinal.

[0092] Um exemplo de método de tratamento inclui administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma composição terapeuticamente eficaz incluindo melatonina, um carreador farmacêutico e uma quantidade de agente acidificante eficaz para abaixar o pH de uma saburra lingual a um pH de 4 ou menos. A composição pode ser administrada pelo paciente, um médico ou o cuidador do paciente por colocar a composição na boca do paciente e

mantendo a mesma na boca sem engolir os conteúdos. Em tal método, a composição é especificamente vantajosa para administração se o paciente acorda no meio da noite após estar dormindo e/ou para ajudar o paciente a dormir inicialmente no horário de sono. A administração pode ocorrer, por exemplo, dentro de 30 minutos do tempo em que indivíduo deseja dormir e/ou de noite após o indivíduo acordar do sono e desejar voltar a dormir.

[0093] Quando administrada, a composição é introduzida na boca do paciente e mantida na boca enquanto a forma de dosagem desintegra. Em alguns casos, a forma de dosagem pode ser colocada em cima da língua enquanto a mesma desintegra. Em outros casos, a mesma pode ser colocada contra a membrana mucosa sendo alvejada para aplicação, como a mucosa sublingual e/ou bucal e mantida lá enquanto desintegra.

EXEMPLOS

[0094] Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar aspectos de certos exemplos da composição. O escopo dos possíveis exemplos não se limita aos detalhes desses exemplos. Exemplo 1

Comprimido para Aplicação Sublingual

[0095] A Tabela 4 fornece um exemplo de uma forma de dosagem de comprimido sublingual e seus ingredientes em um exemplo específico e uma faixa de possíveis quantidades em outros possíveis exemplos.

Tabela 4. Formulação de Comprimido Sublingual

Ingrediente	Quantidade (mg/gm)	Faixa baixa (mg/gm)	Faixa alta (mg/gm)
Melatonina	10	0,2	20
desintegrante (por exemplo, croscarmelose	175	150	200

Ingrediente	Quantidade (mg/gm)	Faixa baixa (mg/gm)	Faixa alta (mg/gm)
sódica)			
Ácido cítrico	275	200	300
Carga/agente estabilizante (por exemplo, celulose microcristalina)	539	460	630
Agente de fluxo (por exemplo, estearato de magnésio)	1	0,5	2
Agentes de aroma (por exemplo, mentol, lavanda)	25	1	50
Agentes adoçantes (por exemplo, aspartame, sorbitol)	25	1	50
Agentes corantes (por exemplo, dióxido de titânio, pigmentos de coloração FD&C)	5	2,5	7,5
TOTAL	1000		

[0096] O comprimido sublingual é um comprimido pequeno e de forma plana que é administrado por via oral para ser colocado embaixo da língua. Em certo ponto, o comprimido começa a se desintegrar rapidamente, permitindo que a melatonina seja absorvida diretamente através da mucosa oral; evitando o metabolismo da primeira passagem e sendo distribuída diretamente no suprimento de sangue venoso.

[0097] A fabricação do comprimido nesse exemplo envolve a mistura a seco e compressão da melatonina e excipientes em um disco de forma plana. O ácido cítrico atua para controlar o pH para permitir a aplicação transdérmica e para estimular a saliva na ajuda com a dissolução e a absorção. Outros componentes incluem uma alta concentração de um desintegrante, uma carga de comprimido, um agente de fluxo de pó também como agentes aromatizantes, adoçantes e corantes.

Exemplo 2

Comprimido para Aplicação Bucal

[0098] A Tabela 5 fornece um exemplo de uma forma de dosagem de comprimido bucal e seus ingredientes em um exemplo específico e uma faixa de possíveis quantidades em outros exemplos.

Tabela 5. Formulação de Comprimido Bucal

Ingrediente	Quantidade (mg/gm)	Faixa baixa (mg/gm)	Faixa alta (mg/gm)
Melatonina	10	0,2	20
desintegrante (por exemplo, croscarmelose sódica)	80	60	100
Ácido cítrico	275	200	300
Carga/agente estabilizante (por	579	500	675

Ingrediente	Quantidade (mg/gm)	Faixa baixa (mg/gm)	Faixa alta (mg/gm)
exemplo, celulose microcristalina)			
Agente de fluxo (por exemplo, estearato de magnésio)	1	0,5	2
Agentes de aroma (por exemplo, mentol, lavanda)	25	1	50
Agentes adoçantes (por exemplo, aspartame, sorbitol)	25	1	50
Agentes corantes (por exemplo, dióxido de titânio, pigmentos de coloração FD&C)	5	2,5	7,5
TOTAL	1000		

[0099] Um comprimido bucal é um comprimido pequeno de forma plana que é administrado por via oral para ser colocado entre a bochecha e as gengivas (cavidade bucal). Em certo ponto, o comprimido começa a se desintegrar rapidamente, permitindo que a melatonina seja

absorvida diretamente através da mucosa bucal; evitando o metabolismo da primeira passagem e sendo distribuída diretamente no suprimento de sangue venoso.

[0100] A fabricação do comprimido nesse exemplo envolve a mistura a seco e compressão da melatonina e excipientes em um disco de forma plana. O ácido cítrico atua para controlar o pH para permitir a aplicação transdérmica e para estimular a saliva na ajuda com a dissolução e a absorção. Outros componentes incluem um desintegrante, um agente de carga de comprimido, um agente de fluxo de pó também como agentes aromatizantes, adoçantes e corantes. Uma lista de componentes e faixas pode ser encontrada na Tabela 2 abaixo.

Exemplo 3

Filme Fino Oral

[0101] A Tabela 6 fornece um exemplo de uma tira de polímero ou forma de dosagem de filme fino oral e seus ingredientes em um exemplo específico e uma faixa de possíveis quantidades em outros possíveis exemplos.

Tabela 6. Formulação de Tira de Polímero

Ingrediente	Quantidade (mg/gm)	Faixa baixa (mg/gm)	Faixa alta (mg/gm)
Melatonina	5	0,5	20
Polímero solúvel em água (por exemplo, óxido de polietileno, maltodextrina, hidróxi propil metil celulose, hidróxi propil celulose, amido ou amido modificado, pululano, gelatina, carbóxi metil	600	450	900

Ingrediente	Quantidade (mg/gm)	Faixa baixa (mg/gm)	Faixa alta (mg/gm)
celulose)			
Plastificante (por exemplo, glicerol, propileno glicol)	100	10	200
Ácido cítrico	105	50	200
Agentes estabilizantes/espessantes (por exemplo, goma xantana, goma de semente de alfarroba, carregenana)	35	25	50
Tensoativo (lauril sulfato de sódio, cloreto de benzalcônio, cloreto de benztônio, Tween)	100	10	200
Agentes de aroma (por exemplo, mentol, lavanda)	25	1	50
Agentes adoçantes (por exemplo, aspartame, sorbitol)	25	1	50
Agentes corantes (por exemplo, dióxido de titânio, pigmentos de coloração FD&C)	5	2,5	7,5
TOTAL	1000		

[0102] Uma tira de polímero é uma tira fina que é projetada para se desintegrar rapidamente embaixo da língua. De modo similar ao comprimido sublingual, a mesma é absorvida diretamente através da mucosa oral; evitando o metabolismo da primeira passagem e sendo distribuída diretamente no suprimento de sangue venoso.

[0103] A fabricação desse filme se dá por extrusão a quente. Nesse processo, os materiais sólidos incluindo melatonina e excipientes são depositados em um alimentador, transportados, misturados e fundidos por um pistão ou extrusora de rosca. O extrudado é, então, depositado em uma matriz de formato desejável.

[0104] O ácido cítrico atua para controlar o pH para permitir a aplicação transdérmica e para estimular a saliva na ajuda com a dissolução e a absorção. Outros componentes incluem polímeros solúveis em água para atuar como o volume do filme, um plastificante para permitir a flexibilidade do filme, um agente estabilizante, um tensoativo, um agente aromatizante, um agente adoçante e um agente corante.

[0105] Essa revelação descreve modalidades exemplificativas, mas não todas as modalidades possíveis das composições ou métodos associados. Embora um recurso específico seja revelado no contexto de uma modalidade exemplificativa específica, esse recurso pode também ser usado em combinação com e/ou no contexto de outras modalidades na possível proporção. A composição e os métodos relacionados podem ser incorporados em muitas formas diferentes e não devem ser interpretados como limitados apenas aos exemplos aqui descritos.

[0106] As composições e os métodos não se limitam aos detalhes descritos em conjunto com as modalidades exemplificativas. Existem diversas variações e modificações das composições e métodos que podem ser feitas sem que se afaste do escopo que se reivindica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma forma de dosagem farmacêutica configurada para se desintegrar na saliva oral e manter um pH de 4 ou menos dentro da saliva durante o tempo, sendo que a forma de dosagem está se dissolvendo nela, sendo que a forma de dosagem inclui uma quantidade terapêuticamente eficaz de melatonina em uma matriz carreadora, um desintegrante e uma quantidade suficiente de ácido para transmitir o pH à saliva, a quantidade de desintegrante sendo suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de dez minutos do contato com a saliva, e sendo que a forma de dosagem é pelo menos um de um comprimido sublingual e um comprimido bucal.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é pelo menos 20% p/p do ácido.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é um comprimido bucal, que é pelo menos 6% p/p de desintegrante.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é um comprimido sublingual, que é pelo menos 15% p/p de desintegrante.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz de melatonina é de 0,2 mg a 20 mg.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é um comprimido e a matriz carreadora inclui celulose microcristalina em pelo menos 45% p/p da forma de dosagem, o ácido em pelo menos 20% p/p da forma de dosagem, e o desintegrante em pelo menos 6% p/p da forma de dosagem.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o ácido é um ácido carboxílico.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o ácido é ácido cítrico.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade de desintegrante é suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de 2 minutos do contato com a saliva.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade de desintegrante é suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de 1 minuto do contato com a saliva.

11. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende:

uma forma de dosagem farmacêutica configurada para se desintegrar na saliva e manter um pH de 4 ou menos dentro da saliva durante o tempo, sendo que a forma de dosagem está se dissolvendo nela, a forma de dosagem incluindo:

2% p/p a 20% p/p de melatonina em uma quantidade terapeuticamente eficaz;

uma matriz carreadora incluindo 45% p/p a 68% p/p de carga, 6% p/p a 20% p/p de desintegrante, a quantidade de desintegrante sendo suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de dez minutos do contato com a saliva; e

20% p/p a 30% p/p de ácido, sendo a quantidade de ácido eficaz para transmitir o pH à saliva, sendo que a forma de dosagem é pelo menos uma de um comprimido sublingual e um comprimido bucal.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o desintegrante inclui crospovidona, a

carga inclui celulose microcristalina e o ácido inclui ácido cítrico.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é um comprimido sublingual e o desintegrante está presente em pelo menos 15% p/p da forma de dosagem.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a quantidade terapêuticamente eficaz de melatonina é de 0,2 mg a 20 mg.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o ácido é um ácido carboxílico.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o ácido é ácido cítrico.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a quantidade de desintegrante é suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de 2 minutos do contato com a saliva.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a quantidade de desintegrante é suficiente para fazer com que a forma de dosagem se desintegre completamente na saliva dentro de 1 minuto do contato com a saliva.