



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0612771-1 A2**

(22) Data de Depósito: 07/07/2006
(43) Data da Publicação: 30/11/2010
(RPI 2082)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/12
A61K 31/4468

(54) Título: **FORMULAÇÃO DE FENTANIL CONTENDO UM ÓLEO ESSENCIAL**

(57) Resumo: FORMULAÇÃO DE FENTANIL CONTENDO UM ÓLEO ESSENCIAL. Formulações de fentanil, especialmente formulações em bomba de pulverização adequada para liberação sublingual, contendo uma baixa quantidade de mezanol.

(30) Prioridade Unionista: 08/07/2005 GB 0514043.9

(73) Titular(es): SOSEI R&D LTD.

(72) Inventor(es): CALVIN ROSS, CLIVE BOOLES

(74) Procurador(es): Montauray Pimenta, Machado & Lioce S/C Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006002526 de 07/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/007059 de 18/01/2007



PI0612771-1

FORMULAÇÃO DE FENTANIL CONTENDO UM ÓLEO ESSENCIAL

Campo da Invenção

Esta invenção se refere a uma formulação nova de fentanil contendo um óleo essencial.

5 Antecedentes da Invenção

Fentanil é um analgésico. A droga é particularmente utilizada quando administrada sublingualmente.

10 O WO 2004/080382 (o conteúdo do qual é incorporado como referência) descreve uma composição pulverizável compreendendo fentanil, por exemplo como a base livre, tipicamente junto com água, um solvente polar, tampão de citrato e mentol. A quantidade dada de mentol é 0,25% a 7,5%.

15 Sumário da Invenção

Foi revelado agora que a quantidade de mentol em uma formulação de fentanil é mais importante do que se pensava anteriormente. Se a quantidade de mentol for muito alta, e especialmente se for maior do que 0,5%, podem ser 20 formados cristais na escala de produção.

De acordo com a presente invenção, uma formulação do tipo descrito no WO 2004/080382 é modificada de forma que contenha mentol (ou um óleo essencial similar) em uma quantidade de menos do que 0,25%. Tal formulação possui boa 25 estabilidade química e física por um longo período.

Descrição das Modalidades Preferidas

Uma formulação da invenção é preferencialmente administrada sublingualmente como em um pulverizador. Isto é bem tolerado quando administrado na mucosa sublingual 30 sensível, e a administração resulta em rápido início do efeito terapêutico do fentanil.

Uma formulação da presente invenção é preferencialmente livre de qualquer propelente. Em particular, por ser à base de água, ela evita as questões

associadas ao uso de propelentes de hidrofluorocarboneto pressurizado. A formulação é de preferência parcialmente pressurizada e livre de propelentes tais como, cloro fluorocarbonetos (por exemplo, propelente 12),
5 hidrofluoroalcanos voláteis (por exemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano e 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano), alcanos voláteis (por exemplo, propano, butano) e outras substâncias que possuem pressão de vapor significativa a temperatura e pressão ambientes.

10 Em uma modalidade da presente invenção, a formulação é uma solução, ao invés de uma suspensão. Apesar de ser possível pulverizar uma suspensão, o fato de que a maioria das suspensões assentarem significa que a quantidade de agente ativo incluído na dose distribuída
15 pode ser variável. Embora o efeito do assentamento da suspensão possa ser reduzido a um nível por agitação da composição antes de pulverizar, algumas suspensões podem assentar muito rapidamente, de forma que ainda existe possibilidade de variação da quantidade de agente ativo
20 entre as doses.

Fentanil pode ser empregado na forma de um sal de solução aquosa fisiologicamente aceitável, junto com um solvente orgânico polar. Exemplos de sais adequados incluem hidrocloreto, cloreto, sulfato, tartarato e citrato.
25 Preferencialmente, fentanil é empregado como a base livre.

Preferencialmente, o fentanil (que deverá ser aqui entendido como incluindo um sal fisiologicamente aceitável do mesmo) é empregado na formulação a uma concentração de 0,1 a 10 mg/mL, preferencialmente 0,5 a
30 4,4 mg/mL (onde o peso é expresso como peso de base livre de fentanil).

Exemplos de solventes orgânicos polares que podem ser utilizados para aumentar a solubilidade do fentanil em água incluem álcoois menores (por exemplo, álcoois C₂₋₄)
35 tais como, etanol, polióis menores (por exemplo, polióis

C₂₋₄) tais como, glicerol e propilenoglicol, e polietilenoglicóis tais como, PEG 200 e PEG 400.

Misturas das substâncias acima podem ser utilizadas. O solvente orgânico polar preferido é etanol.

5 Em outra modalidade da presente invenção, a formulação não inclui etanol. De fato, a formulação pode ser substancialmente livre de qualquer álcool ou completamente livre de álcool. Onde a composição é livre de álcool, o veículo utilizado é preferencialmente um poliol.

10 Os poliois preferidos incluem propilenoglicol e glicerol.

De uma forma geral, empregar a menor quantidade de solvente orgânico polar necessário (ou um excesso moderado acima do necessário) será desejado para solubilizar adequadamente o fentanil, de forma que o
15 fentanil permaneça em solução sob as condições de uso ou exposição provável. A concentração de solvente orgânico polar é preferencialmente entre 6 e 50%, mas preferivelmente 20-45%, particularmente 35-42%.

Preferencialmente, a água está de acordo com os
20 padrões "água purificada" da USP (farmacopéia americana) ou EP (farmacopéia européia).

As propriedades da formulação podem ser melhoradas pela inclusão de um ou mais componentes de formulação adicionais.

25 Um destes componentes adicionais é um tampão. O tampão é preferencialmente adaptado para estabilizar o pH da formulação em pH 7,4 a 8,5, preferencialmente em pH 8,0 a 8,5, mais preferencialmente em 8,1 a 8,3, ou ao redor de 8,2. A altos valores de pH, a biodisponibilidade da
30 formulação pode ser melhorada em relação a valores mais baixos de pH (por exemplo, pH próximo de 6). Sistemas de tampão exemplares incluem acetato de sódio/ácido acético, acetato de amônio/edetato de disódio, ácido bórico/hidróxido de sódio, ácido ortofosfórico/hidróxido de
35 sódio, hidrogenocarbonato de sódio/carbonato de sódio,

hidrogenoortofosfato de disódio/ácido cítrico (retirados da farmacopéia inglesa). A utilização de um tampão de citrato é preferida, por exemplo um tampão compreendendo ácido cítrico, citrato de sódio e hidróxido de sódio.

5 A concentração do componente aquoso (água ou mais preferencialmente tampão aquoso) da formulação da presente invenção é preferencialmente 50-94%, mais preferencialmente 55-80%, e particularmente 58-65%.

10 Pode ser desejável incluir um ou mais dos seguintes componentes na formulação.

1) Adoçantes, aromatizantes ou agentes mascaradores de sabor (para melhorar a aceitabilidade do paciente), por exemplo, baunilha, extrato de abacaxi, sacarina e sacarina de sódio.

15 2) Agentes de hidratação (para melhorar o conforto do paciente e superar a tendência a secar do etanol e outros solventes orgânicos polares), por exemplo, extrato de abacaxi, lanolina, polipropilenoglicol e polietilenoglicol.

20 3) Mucoaderentes (a fim de aumentar o tempo de residência na mucosa), por exemplo, polímeros de carboxivinila, quitosanas, ácido poliacrílico, gelatina e polivinilpirrolidona.

25 4) Conservantes (para melhorar o longo período de resistência à contaminação microbiana), por exemplo, etanol, metabissulfito de sódio, cloreto de benzalquônio e Nipas.

30 5) Antioxidantes, por exemplo, galatos de alquila, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido nordihidroguaiarético, tocoferóis, ácido ascórbico e metabissulfito de sódio.

6) Tensoativos aniônicos, por exemplo, estearato de magnésio, cetoestearilsulfato de sódio, laurilsulfato de sódio, óleo de rícino sulfatado, oleato de

sódio, estearilfumarato de sódio e tetradecilsulfato de sódio.

7) Tensoativos não-inônicos, por exemplo, monoestearato de glicerila, macrogol cetostearil éter, poloxâmeros, polioxil estearatos, polisorbatos, ésteres de sorbitan, ésteres de sucrose, tiloxapol, monoestearato de propilenoglicol, quilaia, polioxil de óleo de rícino, nonoxinois, lecitina e derivados, ácido oléico e derivados, e álcool oléico e derivados.

8) Agentes espumantes, por exemplo, ácido e sais algínicos, alginato de propilenoglicol, laurilsulfato de sódio, cetostearilsulfato de sódio, carbômeros, e hidroxietilcelulose.

Alguns destes componentes propostos acima podem ainda ser incluídos na composição da presente invenção para outros objetivos. Agentes de hidratação adequados incluem, por exemplo, os solventes orgânicos polares, tais como, glicóis, particularmente propilenoglicol, e os polietilenoglicóis líquido, glicerol, metilcelulose, hipromelose, hidroxipropilcelulose, e muitas outras celulosas substituídas.

Um componente versátil, que melhora a ceitabilidade e outras propriedades da formulação, é mentol. Mentol, além de aromatizar a formulação, possui efeito hidratantes. Ele também pode ter efeito como um melhorador de penetração. Preferencialmente o mentol é empregado em uma faixa de concentração de menos do que 0,25%, pelo menos 0,01% ou 0,1%, até 0,2%, o ótimo sendo 0,1%. Qualquer aumento nesta percentagem em lotes modelo podem resultar em cristalização e poderia ser menos adequado para utilização comercial/clínica.

Uma vantagem particular do mentol é que ele é compatível com fentanil em uma formulação pulverizadora. Ao contrário, óleo de hortelã (cujo mentol é um componente), pode causar a degradação do fentanil.

Em uma modalidade da invenção, a formulação contém um adoçante. O adoçante preferido é sacarina ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, tal como, sacarina de sódio. Preferencialmente, a concentração de
5 sacarina de sódio ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo é em torno de 0,1-0,5%, por exemplo em torno de 0,28%.

Preferencialmente, a formulação contém sacarina. Surpreendentemente, foi revelado que o tempo longo de
10 estabilidade das formulações que contém sacarina é melhor do que a estabilidade daquelas contendo sacarina de sódio.

Geralmente, não é necessário incluir um conservante na formulação quando etanol está presente, devido às suas qualidades conservantes.

15 Formulações da invenção são úteis em analgesia e no tratamento de dor, por exemplo, dor moderada a severa. Uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação deveria ser utilizada, e isso pode ser prontamente determinado por um técnico no assunto.

20 Formulações de acordo com a invenção são preferencialmente embaladas como uma solução tampão contendo múltiplas doses em um sistema de bomba pulverizadora compreendendo um recipiente vedado adaptado com uma bomba de medição. Tal recipiente contém
25 preferencialmente entre 20 e 200 doses. Exemplos de recipientes são aqueles feitos de plásticos, vidro e metal (por exemplo, alumínio); recipientes de vidro são preferidos. Recipientes de vidro têm a vantagem que os conteúdos do recipiente podem ser vistos (por exemplo, é
30 possível determinar visualmente quando o conteúdo está próximo de sair). Além disto, recipientes de vidro são menos suscetíveis a falsificação, que é uma consideração importante para substâncias narcóticas.

Preferencialmente, um recipiente de vidro é
35 revestido no exterior com um filme moldado adequado de um

material plástico, para proteger contra queda. Por exemplo, o filme pode ser de polipropileno. O material pode ser colorido e conter um absorvedor de UV. Opcionalmente, o interior dos recipientes podem ser revestidos para aumentar a estabilidade do produto. Revestimentos incluem polímeros e lacas, mas também dióxido de silicone pode ser utilizado para sinalizar o interior do recipiente com um revestimento não reativo.

Outro aspecto da invenção é um sistema distribuidor de dose medida compreendendo um recipiente vedado contendo uma formulação da invenção adaptado com uma bomba de medida, um acionador e um dispositivo de direcionamento. O sistema distribuidor de dose medida é preferencialmente adaptado para administração sublingual.

Bombas de medição adequadas incluem aquelas adaptadas para distribuição com o recipiente na posição perpendicular ou invertida. Preferencialmente, a câmara de medição é adaptada para distribuir com o recipiente na posição perpendicular uma vez que isto facilita a administração sob a língua. Consequentemente, a câmara de medição estará em comunicação com o volume da formulação por meio de um tubo imersor.

Exemplos de bombas de medição adequadas são aquelas fabricadas por Valois e ilustradas no WO 01/66089.

A bomba de medição é preferencialmente um tipo sem ventilação com um tubo imersor. Tais bombas de medição sem ventilação podem ter, por exemplo, uma câmara de medição com capacidade de 100 μ L. Materiais adequados para sua construção incluem polipropileno e polietileno. Materiais de vedação adequados, por exemplo, vedação de dobra termoplástica adequada para este propósito, podem ser empregadas. Adicionalmente, um arco de alumínio adequado intencionalmente projetado para dobrar sobre os recipientes

de vidro pode ser empregado. Elásticos de aço inoxidável qualificado adequados serão preferencialmente adotados.

Preferencialmente, o acionador é projetado para distribuir uma dose eficaz sublingualmente. A embalagem
5 pode ser adicionalmente melhorada pela adaptação de um sistema de bloqueio para promover a obediência dos pacientes.

Um paciente é tipicamente tratado com administração sublingual de 1 a 4 propulsões, por exemplo 1
10 ou 2 propulsões a partir da bomba pulverizadora. É uma vantagem da distribuição por pulverização sublingual que é fácil de titular pacientes por 1 ou 2 doses conforme requerido por uma propulsão única. Não é o caso com outras formas de distribuição de drogas (ataduras, comprimidos,
15 tabletes, supositórios).

Os seguintes exemplos ilustram a invenção e também incluem estudos comparativos, fornecendo evidência nas quais a presente invenção é baseada.

Exemplo 1

20 A seguinte formulação foi feita de:

	Base de fentanil	0,43%
	Etanol absoluto	44,69%
	Mentol	0,75%
	Sacarina	0,25%
25	Tampão de citrato	53,88%

A formulação a partir do volume foi colocada dentro de recipientes Purguard de vidro de 10 mL e armazenada a 25 °C. As unidades foram analisadas para consistência antes do teste de estabilidade. Na análise, as
30 unidades mostraram crescimento de cristais na base dos tubos imersores. 10 unidades foram adicionalmente submetidas a ultra-som, onde os cristais dissolveram, mas depois retornaram.

O experimento foi repetido, utilizando 3 lotes
35 diferentes de mentol que foram dissolvidos em etanol e

submetidos à solução de tampão de citrato. Três níveis diferentes de mentol, isto é, 0,25%, 0,50% e 0,75% foram avaliados.

As unidades foram preparadas em pequenas quantidades, implementando seis frascos de Purguard para cada concentração das várias percentagens requeridas. Foi notado que é possível preparar pequenas quantidades utilizando 0,75% de mentol, mas em escala de mais de seis unidades por todas as percentagens, e mesmo em algumas amostras de 0,5%, cristais foram formados. O caminho para parar o crescimento de cristais foi utilizar uma concentração menor de mentol.

A conclusão do experimento indicou que o mentol utilizado neste tipo particular de formulação para bomba de pulverização deve ser cuidadosamente considerado e em uma escala para produção comercial, e que um nível de cerca de 0,1% deveria ser utilizado. A cristalização pode ser observada sobre o tempo de armazenagem à temperatura ambiente nos recipientes de vidro, dependendo da quantidade de mentol utilizada. Isto é consistente entre concentrações de 200, 400 e 600 µg.

Exemplo 2

Um exemplo de uma formulação que ilustra a invenção, e que é adequada para uma bomba pulverizadora sublingual, fornecendo 20 µg por dose, compreende:

	Base de fentanil	0,2017%
	Etanol absoluto	40,4371%
	Tampão de citrato	59,0602%
	Mentol	0,1013%
30	Sacarina	0,1997%
	O tampão de citrato consiste de:	
	Ácido cítrico anidro	1,0%
	Citrato de sódio	0,5%
	Hidróxido de sódio	0,5%

Água purificada a 100%

O tampão é ajustado a pH 8,2 com solução de hidróxido de sódio ou solução de ácido cítrico conforme requerido antes do tampão ser finalmente preparado para
5 pesagem.

A preparação em grande escala de formulações contendo 0,1% de mentol foi bem sucedida. Os tamanhos do lotes de 1 Kg foram produzidos para cada das várias concentrações. Nesta escala, aproximadamente recipientes
10 Purgard de vidro 2500 de 10 mL foram enchidos com 4,3 g de solução.

REIVINDICAÇÕES

1. Uma formulação líquida farmacêutica em pulverizador, compreendendo:

(a) fentanil ou um sal farmacêuticamente
5 aceitável do mesmo;

(b) água como veículo; e

(c) um solvente orgânico polar em quantidade suficiente para aumentar a solubilidade de fentanil ou sal do mesmo na água; e

10 (d) mentol (ou um óleo essencial equivalente) em uma quantidade de menos do que 0,25% por peso.

2. Uma formulação, de acordo com a reivindicação 1, em que fentanil está presente como a base livre.

15 3. Uma formulação, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, que é parcialmente pressurizada.

4. Uma formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que fentanil ou sal está
20 presente a uma concentração de 0,1 a 10 mg/mL.

5. Uma formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o solvente orgânico polar é selecionado dentre etanol, propilenoglicol, glicerol, polietilenoglicol e misturas dos mesmos.

25 6. Uma formulação, de acordo com a reivindicação 5, em que o solvente orgânico polar é etanol.

7. Uma formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o solvente orgânico polar está presente em uma quantidade de 6 a 50% p/p.

30 8. Uma formulação, de acordo com a reivindicação 7, em que o solvente orgânico polar está presente em uma quantidade de 35 a 42% p/p.

9. Uma formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, que é tamponada.

10. Uma formulação, de acordo com a reivindicação 9, que é tamponada com tampão de citrato.

11. Uma formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, cujo pH está entre 7,4 e 8,5.

12. Uma formulação, de acordo com a reivindicação 11, cujo pH é cerca de 8,2.

13. Uma formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, que contém um adoçante.

14. Uma formulação, de acordo com a reivindicação 13, em que o adoçante é sacarina.

15. Uma formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, para uso no tratamento de dor ou como um analgésico.

16. Um dispositivo pulverizador compreendendo uma formulação conforme qualquer uma das reivindicações precedentes, para ser administrado sublingualmente como um pulverizador.

17. Um recipiente hermético contendo uma pluralidade de doses de uma formulação conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 16.

18. Um recipiente, de acordo com a reivindicação 19, que é feito de vidro.

19. Um sistema de distribuição de dose medida compreendendo um recipiente hermético conforme a reivindicação 17 ou reivindicação 18, e adaptado com uma bomba de medida, um acionador e um dispositivo de direcionamento.

20. Um sistema de distribuição, de acordo com a reivindicação 21, contendo uma câmara de medida que é adaptada para distribuição com o recipiente na orientação perpendicular e em que a câmara de medida está em comunicação com a formulação por meio de um tubo imersor.

RESUMO

FORMULAÇÃO DE FENTANIL CONTENDO UM ÓLEO ESSENCIAL

Formulações de fentanil, especialmente formulações em bomba de pulverização adequada para 5 liberação sublingual, contendo um baixa quantidade de metanol.