



(11) *Número de Publicação:* PT 97191 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 7)
A61K031/465 A A61K031/715 B
A24B015/16 B

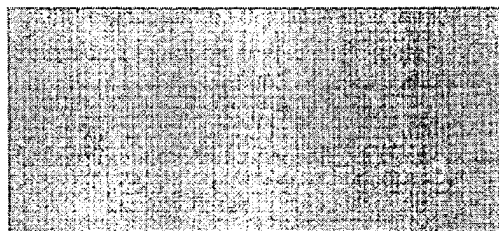
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1991.03.28	(73) <i>Titular(es):</i> PHARMACIA & UPJOHN AB - S-112 87 STOCKHOLM	SE
(30) <i>Prioridade:</i>		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1992.09.30	(72) <i>Inventor(es):</i> THOMMY CARLSSON SVEN BORJE ANDERSSON	SE SE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 04-Jan 2001.04.30	(74) <i>Mandatário(s):</i> PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PRPARAÇÃO DE UM SUBSTITUTO DA ACÇÃO DE FUMAR

(57) *Resumo:*

SUBSTITUTO DA ACÇÃO DE FUMAR; NICOTINA





INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

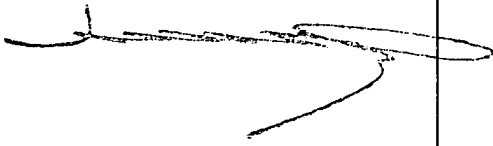
DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 LINHA AZUL 888 10 78
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☐	MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	Classificação Internacional (51)
N.º <u>PT 97 191</u> (11) Data do pedido: <u>28 / 03 / 91</u> (22)					
Requerente(s) (71) : (Nome e Morada) Código Postal <u> </u> <u>Pharmacia & Upjohn Aktiebolag, sueca, industrial e comercial, com sede em S-112 87 Stockholm, Suécia</u>					
Inventores (72) : <u>Thommy Carlsson e Sven Borje Andersson residentes na Suécia</u>					
Reivindicação de prioridade(s) (30)					Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem		N.º de pedido		
Epigrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM SUBSTITUTO DA ACÇÃO DE FUMAR CONTENDO NICOTINA SOB A FORMA DE UM COMPLEXO DE INCLUSÃO DE NICOTINA E UM COMPOSTO DE CICLODEXTRINA"					
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição de um substituto da acção de fumar compreendendo nicotina sob a forma de um complexo de inclusão de nicotina e um composto de ciclodextrina que compreende incorporar-se 0,1 a 10% (p/p) de nicotina sob a forma de um complexo de ciclodextrina, 0,05 a 3% de lubrificante e uma parte remanescente de lactose, ciclodextrina, sorbitol ou manitol.					

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM SUBSTITUTO DA ACÇÃO DE FUMAR CONTENDO NICOTINA SOB A FORMA DE UM COMPLEXO DE INCLUSÃO DE NICOTINA E UM COMPOSTO DE CICLODEXTRINA"

No relatório de 1988 sobre "As Consequências do Fumo sobre a Saúde" (The Health Consequences of Smoking) do "US Surgeon General", foi estimado que apenas nos E.U.A. cerca de 300.000 mortes por ano são causadas por doenças relacionadas com o fumo de cigarros. De facto, o fumar em excesso é actualmente reconhecido como um dos problemas maiores em todo o mundo. A atitude mais vantajosa que um grande fumador pode tomar é, portanto, reduzir ou de preferência parar completamente de fumar. A experiência mostra, todavia, que a maioria dos fumadores o acham extremamente difícil. É de uma forma geral aceite que esta dificuldade resulta do facto de os grandes fumadores serem dependentes da nicotina, que é considerada como um dos factores de risco do fumo do tabaco. Os factores de risco mais importantes, contudo, são substâncias que se formam durante a combustão do tabaco, tais como o monóxido de carbono, produtos de



alcatrão, aldeídos e ácido cianídrico.

Uma forma de reduzir o fumo é proporcionar nicotina sob uma forma ou maneira diferente da acção de fumar, tendo sido desenvolvidos alguns produtos com este fim. O produto com mais sucesso, que é usado como um substituto do fumo e/ou como um auxiliar na interrupção de fumar e que é baseado na nicotina é agoma de mascar Nicorette[®]. Até à data este produto é a única forma de substituição de nicotina que foi aprovada pela "Food and Drug Administration" (FDA). A Nicorette[®] tem estado nos mercados de cerca de trinta países há vários anos. Nesta goma de mascar a nicotina está presente sob a forma de um complexo com um permutador de catiões insolúvel (polacrílex) disperso numa base de goma. É também incluído um agente tampão nesta composição. As Patentes relacionadas com este produto são as Patentes Norte-Americanas 3,877,468, 3.901,248 e 3.845,217.

Um outro produto dentro deste campo é o Favor[®] que esteve no mercado dos E.U.A durante aproximadamente 18 meses mas que teve de ser retirado por não cumprir os requisitos estabelecidos pela "Food and Drug Administration". Este produto, que está descrita nas Patentes Norte-Americanas 4.284,089 e 4.800,903, é um dispositivo de inalação de nicotina consistindo de um tubo alongado, no qual é incorporado um obturador de um polímero poroso incluindo uma base sem nicotina. O problema principal deste sistema de distribuição de nicotina diz respeito à volatilidade da base sem nicotina, que desaparecia rapidamente do sistema. Foi estimado que o tempo de prateleira de um inalador de vapor não refrigerado fosse de um mês, aproximadamente.

Um produto que não foi ainda aprovada pelas autoridades de saúde mas que está neste momento a ser sujeito a verificações clínicas é uma solução nasal de nicotina do tipo apresentado na Patente Norte-Americana 4.579,858. Também este produto se baseia na utilização de uma base sem nicotina.



Na Patente Norte-Americana 4.655,231 são apresentadas outras composições para utilização nasal. De acordo com esta patente a composição é baseada em sais de nicotina de ácidos orgânicos solúveis em água, preferencialmente de ácido oxálico. Não se tem conhecimento de terem sido realizados estudos sobre estas composições. Pode assumir-se, contudo, que quando o sal se dissocia na cavidade nasal, o radical ácido aumentará a sensação de irritação na membrana mucosa, originada pela base de nicotina formada.

Os problemas principais com os produtos baseados numa base livre de nicotina são originados pela volatilidade da nicotina, pela sensação de irritação das membranas mucosas, e pela decomposição da nicotina na presença do oxigênio. Até a uma determinada extensão estes problemas são também encontrados quando a nicotina é utilizada sob a forma de um complexo com uma resina permutadora de cátions insolúvel, como no produto Nicorette[®], que foi desenvolvido pela requerente e a partir do qual se adquiriu uma larga experiência. Deve também ser lembrado que a nicotina só é libertada da resina de nicotina após mastigação intensiva.

A presente invenção diz respeito a composições para serem utilizadas como um substituto e/ou como um auxiliar da interrupção de fumar, constituídas por nicotina sob a forma de um complexo de inclusão formado entre nicotina e um composto ciclico, preferencialmente polissacárido, e um veículo ou um adjuvante farmacêuticamente aceitáveis.

Presentemente considera-se a β -ciclodextrina como o composto ciclico mais preferido, mas outras ciclodextrinas tais como as α - e γ -ciclodextrinas podem também ser utilizadas. Também têm interesse os derivados de ciclodextrinas, por exemplo, trimetil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, hidróxi-etil- β -ciclodextrina e hidróxi-propil- β -ciclodextrina.

As composições da presente invenção distinguem-se por várias características desejáveis que as tornam



úteis em diferentes tipos de preparações farmacêuticas aceitáveis tais como barras, cápsulas, pós, gomas de mascar. Estas características incluem estabilidade melhorada, gosto melhorado, boa bio-disponibilidade, libertação independente de pH, sensação de irritação reduzida.

Uma forma de realização preferida para a composição de acordo com a presente invenção é a de um comprimido para administração sublingual ou bucal. Nesta composição a nicotina, sob a forma de um complexo de inclusão, pode estar presente num quantitativo de 0.05 a 10%, e o restante, exceptuando uma quantidade mínima de lubrificante convencional, tal como estereato de magnésio, é solúvel em água, sendo o excipiente directamente compressível. Este excipiente deve possuir um sabor agradável ou ser insípido, solúvel em água e aceite para a utilização em preparações farmacêuticas ou como aditivo alimentar. Com os excipientes testados até à data foram obtidos bons resultados com ciclodextrina- β , lactose, sorbitol e manitol. Uma vantagem a destacar é o facto deste comprimido poder ser facilmente preparado com um mínimo de aditivos. As nossas experiências demonstraram que a estabilidade do complexo de inclusão de nicotina pode ser diminuída pela adição de aditivos comuns e, até agora, os melhores resultados de estabilidade foram obtidos com preparações incluindo apenas um complexo, um excipiente e um lubrificante. Opcionalmente pode também estar presente um agente aromatizador. Em comparação com a goma de mastigar Nicorette[®] verificou-se que quer o sabor quer a sensação de irritação na garganta diminuem no caso do comprimido sublingual de acordo com a presente invenção. Uma outra verificação importante, de acordo com as experiências preliminares, é inexistência da necessidade da presença de um agente tampão, contrariamente ao que poderia ser esperado da experiência com goma de mascar, Nicorette[®], na qual é necessário um agente tampão.

Os complexos de inclusão de ciclo-dextrina podem ser preparados de acordo com métodos bem conhecidos pelos especialistas na matéria. Os procedimentos mais comuns compreen-



dem a mistura ou a agitação de uma solução aquosa da ciclodextrina em questão com nicotina. A reacção é de preferência realizada com um solvente comum, tal como água. Depois de se atingir um estado de equilíbrio, o solvente pode ser removido por filtração. O complexo de ciclodextrina-nicotina é de seguida misturado com os excipientes seleccionados e comprimido em barras ou transformado em pó para administração nasal. Pode também ser dispersado numa matriz de goma para a preparação de uma goma de mascar.

É de particular valor o aperfeiçoamento da estabilidade uma vez que os problemas de estabilidade com preparações farmacêuticas com nicotina são muito comuns e difíceis de resolver. A estabilidade pode ser dividida em três categorias:

- a) estabilidade melhorada quanto à evaporação (volatibilidade reduzida)
- b) estabilidade melhorada quanto à decomposição por oxidação (resistência à oxidação) e
- c) estabilidade melhorada à luz, o que está relacionado com b) dado que se admite que a oxidação da nicotina tem lugar através de uma reacção induzida de radicais. Este tipo de reacções é frequentemente catalizado pela radiação de luz.

De acordo com a presente invenção estas três categorias de estabilidade são consideradas melhoradas se os complexos, de acordo com a presente invenção forem usados em vez de uma base isenta de nicotina. Quando, num ambiente apropriado (e.g. saliva na boca), o complexo de inclusão da presente invenção permite a libertação de nicotina. dicionalmente, os complexos são facilmente manipuláveis podendo ser prontamente transferidos para diferentes preparações farmacêuticas, para as quais os perfis diferentes e desejáveis podem ser transmitidos.

A presente invenção é ilustrada adicionalmente pelos exemplos seguintes, que não devem ser considerados como limitadores da invenção:



EXEMPLO 1

Preparação de um complexo de inclusão de β -ciclodextrina (β -CD) e de nicotina.

Este complexo, que é previamente conhecido da Anal. Chem. 1984, 56 2827-2830, foi preparado da seguinte forma:

Aqueceram-se 100 g de água até à temperatura de 75°C. Foram adicionados 25 g de β -CD e dissolvidos por agitação da solução. Adicionaram-se 3,5 ml de nicotina (obtidos da Eastman Kodak). A mistura foi agitada durante, aproximadamente, 4 h à temperatura ambiente. A mistura obtida foi filtrada e seca num forno de secagem a 35°C.

EXEMPLO 2

Foram preparados 1.500 comprimidos com a seguinte composição.

Composição por comprimido:

B-CD-nicotina	34,8 mg (correspondendo a 4 mg de nicotina)
pó de Sorbitol	500 mg
PEG 6000	100 mg
Carbonato de sódio	24 mg
Etil-celulose N-7	12 mg
Óleo de silicone 300/350 cSt	1,27 mg

O Sorbitol, o PEG-6000, o complexo de β -CD-nicotina e o carbonato de sódio foram pulverizados e misturados.

O óleo de silicone foi adicionado à metil-celulose dissolvida em etanol com agitação.



O pó foi humedecido com a solução de etanol tendo o produto obtido sido seco a 40°C até que o etanol evaporasse e que se obtivesse um granulado. Este granulado foi pulverizado tendo sido adicionado 0,5% mg de estearato. A mistura foi agitada durante 3 minutos, e posta sob a forma de comprimidos.

EXEMPLO 3

Foram preparados 1.500 comprimidos com a seguinte composição.

Composição por comprimido:

β -CD-nicotina	34,8 mg (correspondendo a 4 mg de nicotina)
pó de Sorbitol	500 mg
PEG 6000	100 mg
Etil-celulose N-7	12 mg
Oleo de silicone	
300/350 cSt	1,27 mg

O Sorbitol, o PEG-6000, o complexo de β -CD-nicotina e o carbonato de sódio foram pulverizados e misturados.

O óleo de silicone foi adicionado à etil-celulose dissolvida em etanol com agitação.

O pó foi humedecido com a solução de etanol tendo o produto sido seco à temperatura de 40°C que o etanol evaporasse e que se obtivesse um granulado. Este granulado foi pulverizado tendo sido adicionados 0,5% mg de estearato. A mistura foi agitada durante 3 minutos, e posta sob a forma de comprimidos.

EXEMPLO 4

Prepararam-se comprimidos com os seguintes ingredientes:



β -CD-nicotina	43,5 g (correspondendo a 2 mg de nicotina)
β -CD	179,2 g
Estearato de Magnésio	2,3 g
Peso de 2500 comprimidos	225,0 g

A totalidade dos ingredientes foi colocada num ambiente de baixa humidade por mais de 24 h. Os ingredientes foram peneirados numa peneira 1,0 e misturados num misturador de cone duplo durante 5 minutos, sendo de seguida comprimidos.

EXEMPLO 5

Os comprimidos foram preparados essencialmente de forma análoga à descrita no Exemplo 4, a partir dos seguintes ingredientes:

β -CD-nicotina	87,0 g (correspondendo a 2 mg de nicotina)
Lactose	358,4 g
Estearato de Magnésio	4,5 g
Peso de 5000 comprimidos	450,0 g

EXEMPLO 6

Os comprimidos foram preparados essencialmente de forma análoga à descrita no Exemplo 4, a partir dos seguintes ingredientes:

β -CD-nicotina	89,5 g (correspondendo a 2 mg de nicotina)
Sorbitol	356,0 g
Estearato de Magnésio	4,5 g
Peso de 5000 comprimidos	450,0 g

EXEMPLO 7



Os comprimidos foram preparados essencialmente de forma análoga à descrita no Exemplo 4, a partir dos seguintes ingredientes:

β -CD-nicotina	87,0 g (correspondendo a 2 mg de nicotina)
Amido (Sta Rx 1500)	358,0 g
Estearato de Magnésio	4,5 g
Peso de 5000 comprimidos	450,0 g

EXEMPLO 8

Os comprimidos foram preparados essencialmente de forma análoga à descrita no Exemplo 4, a partir dos seguintes ingredientes:

β -CD-nicotina	89,5 g (correspondendo a 2 mg de nicotina)
Manitol	356,0 g
Estearato de Magnésio	4,5 g
Peso de 5000 comprimidos	450,0 g

EXEMPLO 9

Os comprimidos foram preparados essencialmente de forma análoga à descrita no Exemplo 4, a partir dos seguintes ingredientes:

β -CD-nicotina	87,0 g (correspondendo a 2 mg de nicotina)
Avicel pH 101	358,4 g
Estearato de Magnésio	4,5 g
Peso de 5000 comprimidos	450,0 g

EXPERIÊNCIA 1

Os comprimidos preparados de acordo com os exemplos anteriores foram armazenados durante cerca de um

f l A

mês sob uma temperatura ambiente de 40 C.

Foram feitas as seguintes observações sobre os comprimidos:

Comprimido preparado de acordo com o Exemplo N°.	Tempo de teste (dias)	Aparência
2	32	pontos castanhos amarelados
3	32	" "
4	32	sem anotações
5	38	"
7	34	"
8	34	"
9	38	"

Os resultados preliminares também indicam que a perda de nicotina dos comprimidos foi muito pequena ou desprezável. A maior parte da nicotina desapareceu dos comprimidos preparados de acordo com os Exemplos 2 e 3. Não se verificou qualquer aumento de produtos de oxidação da nicotina tais como a cotinina, miosmina, e nicotina-N-óxido, nos comprimidos após a armazenagem por um mês a 40°C.

EXPERIÊNCIA 2

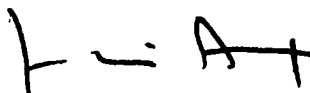
Nesta experiência, colocou-se pó de ciclodextrina- β -nicotina num saco poroso de material sintético (tipo bolsa de chá) numa quantidade correspondente a 6 mg de nicotina. Colocou-se um saco na boca de uma pessoa tendo sido medido o nível médio do plasma de nicotina. A Figura 1 apresenta o nível médio do plasma de nicotina de quatro pessoas, relativamente ao tempo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de um produto de substituição do tabaco, contendo nicotina sob a forma de um complexo de inclusão de nicotina e de um composto de ciclodextrina, caracterizada pelo facto de compreender também um dos excipientes aceites para utilização farmacêutica ou como aditivos alimentares, pelo facto de esse ou esses excipientes serem substâncias compressíveis directamente solúveis em água e pelo facto de a composição se destinar a administração bucal sublingual ou nasal.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o excipiente ser seleccionado entre o conjunto constituído por lactose, ciclodextrina, sorbitol e manitol.
3. Composição de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de conter essencialmente entre 0,1% e 10% (p/p) de nicotina sob a forma de um complexo de ciclodextrina, entre 0,005% e 3% de um lubrificante e uma parte restante de lactose, ciclodextrina, sorbitol e manitol.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de ser pulveriforme.
5. Composição de mascar de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o complexo de inclusão ser disperso numa matriz de goma.

Lisboa, 5 de Abril 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL


11



R E S U M O

**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM SUBSTITUTO DA ACÇÃO DE FUMAR
CONTENDO NICOTINA SOB A FORMA DE UM COMPLEXO DE INCLUSÃO DE/
/NICOTINA E UM COMPOSTO DE CICLODEXTRINA"**

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição de um substituto da acção de fumar compreendendo nicotina sob a forma de um complexo de inclusão de nicotina e um composto de ciclodextrina que compreende incorporar-se 0,1 a 10% (p/p) de nicotina sob a forma de um complexo de ciclodextrina, 0,05 a 3% de lubrificante e uma parte remanescente de lactose, ciclodextrina, sorbitol ou manitol.

