

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 9/20** (2015.01) **A61K 9/28** (2015.01)  
**A61K 9/50** (2015.01) **A61K 31/485** (2015.01)  
**A61K 47/10** (2015.01) **A61K 47/36** (2015.01)  
**A61K 47/26** (2015.01) **A61K 47/02** (2015.01)  
**A61P 25/04** (2015.01)

(22) Data de pedido: **2011.08.18**

(30) Prioridade(s): **2010.08.20 FR 1056689**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.06.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.07.01**  
**204/2015**

(73) Titular(es):

**DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA**  
**79 RUE DE MIROMESNIL 75008 PARIS** **FR**

(72) Inventor(es):

**PASCAL SUPLIE** **FR**  
**CHRISTOPHE LEBON** **FR**  
**DAVID OLIVIER PAUL** **FR**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES À BASE DE NALBUFINA E SUAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:

FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ORAL, DE LIBERTAÇÃO IMEDIATA, COMPREENDENDO NALBUFINA OU UM DOS SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS E, PELO MENOS, UM SUBSTRATO DE GRANULAÇÃO HIDROFÍLICO, UM LIGANTE HIDRÓFILO E UM LUBRIFICANTE.

**RESUMO**

**"FORMULAÇÕES À BASE DE NALBUFINA E SUAS UTILIZAÇÕES"**

Formulação farmacêutica oral, de libertação imediata, compreendendo nalbufina ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis e, pelo menos, um substrato de granulação hidrofílico, um ligante hidrófilo e um lubrificante.

**DESCRIÇÃO****"FORMULAÇÕES À BASE DE NALBUFINA E SUAS UTILIZAÇÕES"**

O presente invento tem como objeto uma nova formulação farmacêutica contendo nalbufina assim como a sua utilização no tratamento da dor.

A dor é uma afeção muito frequente e corresponde a um dos sintomas mais correntemente tratados em terapêutica.

Milhões de indivíduos sofrem, assim, continuamente de dores recorrentes sem receber tratamento totalmente satisfatório em termos de melhoria dos sintomas.

Os derivados da morfina foram grandemente utilizados no tratamento da dor no passado e a sua utilização tem ainda crescido consideravelmente nos dez últimos anos.

A nalbufina é um derivado opiáceo hemissintético de tipo agonista dos recetores  $\kappa$  e antagonista dos recetores  $\mu$ , pertencendo à série dos fenantrenos. Esta molécula está inscrita no patamar IIA da OMS. Esta apresenta uma atividade analgésica equivalente à da morfina e é dez vezes superior à da pentazocina.

Esta é igualmente utilizada em anestesia. O seu outro interesse reside na menor prevalência de depressão respiratória e da dependência comparativamente aos outros derivados opiáceos.

As propriedades seguintes fazem da nalbufina, com efeito, um analgésico ideal: rapidez de ação, intensidade de ação, pouco efeito inibidor no sistema cardiovascular e no sistema respiratório e sem efeito viciante.

Todavia, se a nalbufina é bem absorvida por via intravenosa (IV), a absorção por via oral é fraca e variável, isto em razão de um forte efeito de primeira passagem hepática. Assim, as formas atualmente comercializadas de nalbufina são destinadas às vias parentéricas, intramuscular ou rectal com os inconvenientes e efeitos secundários que são supostos para estas vias de administração.

Diferentes composições farmacêuticas contendo nalbufina foram anteriormente estudadas e descritas.

O pedido de patente internacional WO 82/03768 descreve uma forma nasal composta por uma solução, uma suspensão ou uma pomada. Não é feita menção à forma oral.

Os pedidos de patente internacionais WO 98/0951 e WO 00/24386 descrevem emplastos transdérmicos com princípio ativo e nomeadamente o cloridrato de nalbufina.

A patente US 6680067 refere-se a uma composição farmacêutica com libertação controlada, apresentando-se sob a forma de uma suspensão oleosa, compreendendo um composto analgésico que é a nalbufina sob a forma de base ou de sal, em mistura com um óleo injetável. Esta composição é caracterizada por compreender micropartículas presentes na suspensão oleosa, de dimensão inferior a 100 µm, obtidas com um equipamento de mistura de muito alta energia, permitindo obter partículas de dimensão inferior a 100 micra.

O pedido de patente Russa RU 02/254852 descreve uma solução injetável de cloridrato de nalbufina.

O pedido de patente internacional WO 2007/025005 refere-se a formulações de libertação prolongada de nalbufina ou de um dos seus sais farmacêuticamente aceitável, destinados a uma administração por via oral; este pedido descreve composições compreendendo nalbufina ou um dos seus sais e um sistema de administração de libertação prolongada, compreendendo o referido sistema, pelo menos, um composto hidrófilo, pelo menos um agente reticulante e, pelo menos, um diluente farmacêutico ou, pelo menos, um composto hidrófilo, pelo menos um agente reticulante, pelo menos um diluente farmacêutico e, pelo menos, um agente reticulante catiónico diferente do primeiro agente reticulante ou pelo menos um composto hidrófilo, pelo menos um agente reticulante catiónico e pelo menos um diluente farmacêutico.

Do mesmo modo, o pedido de patente internacional WO 2005/127683, refere-se a formulações, essencialmente de libertação prolongada, de nalbufina ou de um dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, destinados a uma administração por via oral. Técnica anterior adicional compreende o documento US4366159.

Um dos objetos do invento aqui apresentado é o de propor ao médico uma forma oral de nalbufina apresentando uma ação rápida próxima da forma IV e suficientemente elevada.

Com efeito, não existe, atualmente, uma formulação imediata oral, porque foi observado que as formulações imediatas testadas, até agora, mostram uma fraca biodisponibilidade, o que em consequência do efeito bolus que provoca uma saturação do sistema enzimático hepático (citocromo p 450), e daí as pesquisas intensivas para desenvolver, preferencialmente, uma forma de libertação prolongada.

Uma outra dificuldade para a utilização de uma forma oral de nalbufina, reside no gosto particularmente desagradável e intenso do princípio ativo, o que impede a sua utilização direta em solução. Isto supõe então um mascaramento do gosto através dos artifícios galénicos habituais (aromatização e revestimento) que vão conduzir a uma libertação imediata do princípio ativo.

As pesquisas foram feitas então no domínio das formulações de libertação prolongada.

O presente invento, tem como objetivo fornecer uma nova formulação farmacêutica oral, sólida, compreendendo nalbufina permitindo uma solubilização rápida e uma biodisponibilidade equivalente a uma forma de soluto de nalbufina.

Assim, o presente invento refere-se a uma formulação farmacêutica oral de libertação imediata compreendendo nalbufina ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis e, pelo menos, um substrato de granulação hidrófilo, um ligante hidrófilo e um lubrificante.

Entende-se por "hidrófilo", qualquer substância solúvel ou dispersável em água ou no seio de um solvente polar.

A formulação farmacêutica, de acordo com o invento, contém unicamente nalbufina ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis como princípio ativo, preferencialmente cloridrato de nalbufina.

O presente invento resulta da inesperada colocação em evidência pelos inventores do facto de que uma formulação farmacêutica oral de libertação imediata, contendo nalbufina e, pelo menos, um substrato de granulação hidrófilo, um ligante hidrófilo e um lubrificante permite

obter uma boa solubilidade e assim uma boa biodisponibilidade equivalente à de uma forma de solução de nalbufina por injeção administrada per os. A formulação de acordo com o invento tem assim uma eficácia no tratamento da dor equivalente à de uma formulação para injeção e permite a libertação imediata do composto ativo a fim de tratar rapidamente a dor.

O presente invento descreve assim uma formulação oral, de libertação imediata de nalbufina que permite obter resultados *in vivo* comparáveis aos da formulação injetável de nalbufina em solução administrada oralmente.

A expressão formulação farmacêutica "de libertação imediata" compreende todas as formulações farmacêuticas cuja taxa de libertação e de adsorção não foi modificada, em particular, sem efeito de libertação prolongada por uma qualquer manipulação galénica, No caso presente, a libertação imediata é obtida pela utilização de, pelo menos, um substrato de granulação hidrófilo, um ligante hidrófilo e um lubrificante farmacêuticamente apropriados que não prolongam sensivelmente a libertação ou a absorção da formulação. A expressão "de libertação imediata" exclui as formulações adaptadas para uma libertação dita "prolongada", "retardada" ou "controlada". Preferencialmente, uma forma de libertação imediata é uma forma para a qual a quantidade de substância libertada é de, pelo menos 75% em quarenta e cinco minutos ("guidance for industry, dissolution testing of immediate release solid dosage forms 1997, FDA, CDER").

A formulação de acordo com o invento não contém agente reticulante capaz, na presença de um composto hidrófilo, de formar uma matriz utilizável para uma libertação retardada do princípio ativo. Por reagente reticulante entende-se, por exemplo, os homo-polissacáridos como as gomas de guar, as gomas de alfarroba, ou agentes reticulantes catiónicos.

Uma formulação pode ser caracterizada pela sua cinética de libertação *in vitro*. Preferencialmente, uma formulação de libertação imediata de acordo com o invento apresenta uma cinética de libertação *in vitro* igual ou superior a 80% em 45 minutos.

A expressão "nalbufina ou um dos seus sais" inclui, de acordo com o invento, a nalbufina, cloridrato/HCl de nalbufina, os ésteres de nalbufina assim como os seus sais farmacologicamente aceitáveis, os seus complexos e derivados. Preferencialmente, a nalbufina de acordo com o invento está sob a forma de cloridrato.

O termo "farmacologicamente aceitáveis" refere-se a moléculas e formulações que não induzem uma reação adversa, alérgica ou não desejada quando estas são administradas a um mamífero, em particular a um humano.

A formulação de acordo com o invento compreende um substrato de granulação hidrófilo, um ligante hidrófilo

e um lubrificante. Preferencialmente, o substrato de granulação hidrófilo, o ligante hidrófilo e o lubrificante são escolhidos de maneira a permitir uma solubilização muito rápida do princípio ativo permitindo assim tratar rapidamente a dor. Preferencialmente, o substrato de granulação hidrófilo, o ligante hidrófilo e o lubrificante são escolhidos de modo a não modificar a libertação do princípio ativo em função de variações de pH, o que permite uma toma das formulações de acordo com o invento independente da toma de alimentos, que podem fazer variar o pH gástrico.

Com efeito, as formulações de acordo com o invento conduzem a uma libertação quase "flash" do princípio ativo.

A expressão "substrato de granulação" compreende todos os compostos que permitem a granulação da formulação farmacêutica de acordo com o invento.

Por "granulação" entendem-se todos os processos que permitem transformar partículas de pó cristalizadas ou amorfas em agregados sólidos mais ou menos resistentes e mais ou menos porosas.

Preferencialmente, o substrato de granulação hidrófila é escolhido de entre o grupo compreendendo os polióis, por exemplo, o manitol, o sorbitol, o maltitol ou o xilitol, a lactose, o fosfato dicálcico, um carbonato,

por exemplo, o carbonato de cálcio, de potássio, de magnésio ou de sódio, um gluconato, um derivado de silício, por exemplo, um silicato como o silicato de magnésio-alumínio (Neusilin® UFL2), cristais de açúcar, os derivados de amido, a sacarose, a polivinilpirrolidona (PVP) ou um dos seus derivados, um derivado de celulose, por exemplo, a metilcelulose, a hidroxipropilmetilcelulose ou a carboximetilcelulose, o polietilenoglicol ou um dos seus derivados, sós ou em mistura.

Ainda preferencialmente, o substrato de granulação hidrófilo de acordo com o invento é escolhido de entre o manitol, a polivinilpirrolidona ou um dos seus derivados, um poliol, a lactose, um derivado de celulose, por exemplo a metilcelulose, a hidroxipropilcelulose ou a carboximetilcelulose, o polietilenoglicol ou um dos seus derivados e um derivado de silício.

Numa forma de realização preferida, o substrato de granulação é a lactose.

A expressão "pelo menos um substrato de granulação" indica que a formulação farmacêutica de acordo com o invento pode compreender um, dois, três ou mais, substratos de granulação diferentes.

A formulação de acordo com o invento compreende igualmente, pelo menos, um ligante hidrófilo. O ligante de acordo com o invento pode ser escolhido de entre uma goma,

por exemplo uma goma arábica ou adraganto, a gelatina, os amidos, as maltodextrinas, o polietilenoglicol, por exemplo PEG 4000 ou 6000, a PVP ou um dos seus derivados, as soluções de sacarose, de glucose ou de sorbitol, um poliol, a lactose, os carbómeros, um derivado de celulose, por exemplo, a metilcelulose, a hidroxipropilmetilcelulose ou a carboximetilcelulose.

Preferencialmente, o ligante é escolhido de entre o grupo compreendendo a PVP ou um dos seus derivados, um poliol, a lactose, um derivado de celulose, por exemplo a metilcelulose, a hidroxipropilmetilcelulose ou a carboximetilcelulose, o polietilenoglicol ou um dos seus derivados, as gomas, por exemplo as gomas arábica e de adraganto e os carbómeros.

Numa forma de realização preferida, o ligante é a PVP.

A expressão "pelo menos um ligante hidrófilo" indica que a formulação farmacêutica de acordo com o invento pode compreender um, dois, três ou mais, ligantes diferentes.

A formulação compreende igualmente, pelo menos, um lubrificante. O lubrificante de acordo com o invento pode ser escolhido de entre o dióxido de silicone, o estearato de magnésio, a sílica anidra coloidal, o estearilfumarato de sódio ou o talco.

A expressão "pelo menos um lubrificante" indica que a formulação farmacêutica de acordo com o invento pode compreender um, dois, três ou mais lubrificantes diferentes. O(s) lubrificante(s) é(são) escolhido(s) de forma a que não influenciem a cinética da libertação do(s) princípio(s) ativo(s).

Numa forma de realização preferida, a formulação compreende três lubrificantes diferentes.

A formulação de acordo com o invento pode conter outros compostos como por exemplo, pelo menos, um excipiente. Preferencialmente, o excipiente que pode ser utilizado em formulações de acordo com o invento é escolhido de entre os agentes de aromatização ou de mascaramento de gosto, os edulcorantes, os excipientes de coloração e os agentes desintegrantes, tais como a polivinilpirrolidona. Os agentes de aromatização e de mascaramento de gosto assim como os edulcorantes são particularmente adequados nas formulações de acordo com o invento com o fim de suprimir ou de atenuar o gosto desagradável da nalbufina.

Entende-se por "agente de aromatização" qualquer substância utilizada na indústria farmacêutica destinada a ser introduzida numa formulação de maneira a modificar ou a mascarar o sabor ou o odor. Pode igualmente ser-se levado a utilizar edulcorantes que são produtos naturais ou sin-

téticos apresentando um sabor açucarado. Preferencialmente, utilizar-se-ão os edulcorantes farmacêuticamente aceitáveis como os sucedâneos do açúcar (derivados de polióis, derivados naturais: stevia, etc.) e os edulcorantes intensos (aspartame, ciclamato, sacarina etc.)

A formulação de acordo com o invento pode igualmente conter, pelo menos, um agente filmogéneo com o fim particular de realizar um revestimento coesivo, para aumentar a estabilidade da fórmula ou para mascarar o gosto. Preferencialmente, o agente filmogéneo é escolhido de entre os derivados da celulose, a HPMC, os derivados de polietilenoglicol, os derivados da polivinilpirrolidona, as ceras, os derivados acrílicos (por exemplo, Eudragit® L, RL, S) e os carbómeros. O agente filmogéneo é, mais particularmente, escolhido de modo a mascarar o gosto, não agindo sobre a cinética de libertação do princípio ativo. O agente filmogéneo é preferencialmente hidrófilo.

A formulação de acordo com o invento representa uma combinação particular de excipientes que permite obter uma forma oral de libertação com "efeito flash". Esta libertação com "efeito flash" permite obter uma libertação muito rápida do(s) princípio(s) ativo(s). Com efeito, com a formulação de acordo com o invento, a quantidade de substância libertada é de, pelo menos, 95% em quinze minutos. Para uma forma de libertação imediata convencional, a quantidade de substância libertada é de, pelo menos, 75% em quarenta e cinco minutos ("guidance for

industry, dissolution testing of immediate release solid dosage forms 1997, FDA, CDER").

Numa forma de realização preferida, a formulação de acordo com o invento compreende, para além disto:

- pelo menos, um agente de desintegração;
- pelo menos, um excipiente.

A formulação de acordo com o invento pode ser completada por excipientes, por exemplo, um ou mais agente(s) de compressão.

Em certas formas de realização preferidas, a formulação farmacêutica de acordo com o invento compreende, pelo menos, 30% em peso de nalbufina, preferencialmente de 4 a 30% em peso de nalbufina e sempre preferencialmente de 18 a 22% em peso de nalbufina em relação ao peso total da formulação.

Em certas formas de realização preferidas, a formulação farmacêutica de acordo com o invento compreende, pelo menos 45% em peso de substrato de granulação hidrófila, preferencialmente de 45 a 70% em peso e ainda, mais preferencialmente, de 55 a 65% em peso de substrato de granulação hidrófilo em relação ao peso total da formulação.

Em certas formas de realização preferidas, a formulação farmacêutica de acordo com o invento compreende

pelo menos 10% em peso de ligante hidrófilo, preferencialmente de 2 a 10% em peso e sempre preferencialmente de 4 a 8% em peso de ligante em relação ao peso total da formulação.

Em certas formas de realização preferidas, a formulação farmacêutica de acordo com o invento compreende, pelo menos, 10% em peso de lubrificante, preferencialmente de 0,9 a 7% em peso e sempre preferencialmente de 2 a 3% em peso de lubrificante em relação ao peso total da formulação.

Numa forma de realização preferida do invento, a formulação compreende particularmente:

- de 4 a 30% em peso de nalbufina;
- de 45 a 70% em peso de lactose;
- de 2 a 10% em peso de PVP; e
- de 0,9 a 7% em peso de, pelo menos, um lubrificante, completado com excipientes.

A formulação farmacêutica de acordo com o invento é destinado a uma administração oral.

A formulação farmacêutica de acordo com o invento está sob forma sólida. As formas sólidas de acordo com o invento compreendem, em particular, os comprimidos, os grânulos, os micro-grânulos, as cápsulas, as cápsulas moles, os comprimidos sublinguais, as pastilhas, as

pílulas, os pós, os cachets, as tabletes e as drageias. Preferencialmente, uma forma sólida de acordo com o invento é escolhida de entre o grupo que compreende os comprimidos, os grânulos, os granulados, os micro-grânulos, as cápsulas moles e as pastilhas. As formas da formulação de acordo com o invento destinadas a serem diretamente engulidas pelo utilizador, tais como as cápsulas moles ou os comprimidos, são particularmente preferidas. A forma de comprimido é particularmente preferida. Com efeito, este modo de administração permite uma ingestão da formulação suficientemente rápida para que o utilizador não seja perturbado pelo gosto desagradável da nalbufina.

As técnicas utilizadas para a obtenção da forma sólida da formulação de acordo com o invento podem consistir em todos os processos conhecidos pelos especialistas na matéria para a obtenção de formulações sob forma sólida. Em particular, estes processos podem ser escolhidos de entre as técnicas de granulação seca ou húmida, a compressão direta, a granulação em leito de ar fluidizado, a peletização e a secagem por pulverização.

A formulação de acordo com o invento permite, preferencialmente, uma boa biodisponibilidade da nalbufina. Por "boa disponibilidade", entende-se que uma porção suficiente da nalbufina contida na formulação vai efetivamente agir no organismo em relação à quantidade absorvida e conduzir ao efeito terapêutico pretendido.

Numa forma de concretização particular, o invento

Refere-se à formulação farmacêutica tal como definida atrás para a sua utilização como medicamento no tratamento da dor, preferencialmente no tratamento das dores não crónicas.

A vantagem das formulações de libertação imediata de acordo com o invento para uma tal utilização é a de que estas permitem um tratamento rápido da dor, contrariamente às formulações de libertação prolongada.

As dores que podem ser tratadas pelas formulações farmacêuticas de acordo com o invento podem ser devidas não importa a que causa, por exemplo, a dor relacionada com um tratamento da dependência aos opióides, com o cancro, com as doenças autoimunes, com as infeções e com os traumatismos, etc.

Preferencialmente, a dor tratada pela formulação de acordo com o invento é provocada por um tratamento da dependência aos opióides.

Numa forma de realização particular, o invento refere-se à formulação farmacêutica tal como aqui definida atrás, para a sua utilização como medicamento no tratamento da dependência aos opióides.

### **DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

A figura 1 representa os diferentes perfis de dissolução da nalbufina em função do pH.

A Figura 2 representa a percentagem de nalbufina dissolvida em função do tempo para a formulação do exemplo 5, segundo diferentes condições operatórias.

### EXEMPLOS

#### Obtenção de formulações farmacêuticas sob a forma de comprimidos

As composições e processos de obtenção de 9 tipos de formulações (exemplo 1, exemplo 2, exemplo 3, exemplo 4, exemplo 5, exemplo 6, exemplo 7, exemplo 8, exemplo 9) são aqui descritos a seguir:

#### **Exemplo 1: comprimidos de 30 mg**

##### Fórmula

<b>Matérias-primas</b>	<b>Unitário (mg)</b>	<b>%</b>
Nalbufina/HCl	30,00	4,69
Povidona (PVP)	242,01	37,80
Manitol (substrato de granulação)	349,49	54,58
Crospovidona	12,81	2,00
Sílica anidra coloidal	0,64	0,10
Estearilfumarato de sódio	3,20	0,50
Talco	2,14	0,33
<b>TOTAL</b>	<b>640,29</b>	<b>100,00</b>

Esta formulação foi obtida seguindo o protocolo seguinte:

- pesagem das matérias-primas (balança);
- mistura da nalbufina, de água purificada e de povidona (agitador helicoidal);
- solubilização e complexação da mistura (leito de ar fluidizado GPCG3, Würster e bomba peristáltica);
- recobrimento de manitol pela mistura e secagem do manitol assim recoberto para obter grânulos;
- peneiração dos grânulos (Peneiro de 600 µm de diâmetro, peneiro oscilante, peneiro de 630, 500 e 400 µm);
- lubrificação dos grânulos por adição de talco (misturador Erweka e reservatório cúbico de 8 L),
- mistura e lubrificação de grânulos com o manitol, a povidona, a crospovidona, a sílica anidra coloidal e o estearilfumarato de sódio (misturador Erweka e reservatório cúbico de 8 L);
- obtenção de comprimidos a partir da mistura (prensa rotativa SVIAC RP2080, punções de 13 mm).

**Exemplo 2: comprimidos de 30 mg**

Fórmula

<b>Matérias-primas</b>	<b>Unitário (mg)</b>	<b>%</b>
Nalbufina/HCl	30,00	18,65
Talco	4,47	2,70
Sílica anidra coloidal	0,74	0,45

(continuação)

Matérias-primas	Unitário (mg)	%
Avicel PH200 (substrato de granulação)	23,17	14,00
Tablettose 80 (substrato de granulação)	79,44	48,00
Povidona	7,45	4,50
Estearato de magnésio	0,74	0,45
Sepfilm LP104	14,89	9,00
Crospovidona	3,72	2,25
Álcool 96° Surfin Pharma	/	/
Água purificada	/	/
<b>TOTAL</b>	<b>320,15</b>	<b>100,00</b>

Esta formulação foi obtida seguindo o protocolo seguinte:

- pesagem das matérias-primas (balança);
- mistura da nalbufina, do talco e da Tablettose® e do Avicel®;
- obtenção de uma solução ligante por mistura de povidona e de água purificada;
- pulverização da solução ligante sobre a primeira mistura para obter um granulado;
- secagem do granulado obtido em leito de ar fluidizado;
- lubrificação por junção de estearato de magnésio e da sílica anidra coloidal; XL, homogeneização e incorporação no granulado,
- compressão direta da mistura;

- preparação da suspensão de formação de película: Sepifilm® LP014 e álcool;
- formação de película e depois secagem.

### Exemplo 3: comprimidos de 10 mg

#### Fórmula

<b>Matérias-primas</b>	<b>Unitário (mg)</b>	<b>%</b>
Nalbufina/HCl	10,00	11,86
Avicel® PH200 (celulose microcristalina) (substrato de granulação)	15,54	18,43
Talco	1,54	1,83
Tablettose® 80 ( $\alpha$ -lactose-mono-hidrato aglomerado) (substrato de granulação)	44,94	53,28
Estearato de magnésio	0,39	0,46
Aérosil® 200 (sílica)	0,39	0,46
PVP K30	3,85	4,56
Sepifilm LP014 (revestimento)	7,70	9,13
<b>TOTAL</b>	<b>84,70</b>	<b>100,00</b>

Esta formulação foi obtida através do protocolo seguinte:

- pesagem das matérias-primas (balança);
- homogeneização no misturador cúbico (8 L), 5 minutos a 150 rpm (nalbufina, Avicel® PH200, talco, Aérosil® 200, Tablettose® 80 e PVP K30);
- lubrificação da mistura com estearato de magnésio durante 1 minuto a 150 rpm;

- compressão da mistura sob Korsch (G009, diâmetro 9);
- preparação da solução de revestimento com o Sepifilm LP014 e de água purificada numa placa magnética;
- revestimento aquoso da mistura comprimida no LAF GPCG1.

**Exemplo 3-1: comprimidos de 50 mg**

<b>Matérias-primas</b>	<b>Unitário (mg)</b>	<b>%</b>
Nalbufina/HCl	51,60	20,55
Avicel® ph200 (celulose microcristalina) (substrato de granulação)	119,35	47,53
PVP CL	12,50	4,98
lactose	55,30	22,02
Estearato de Magnésio	1,25	0,50
aromatizante	10,01	3,98
Sepifilm IR 777	1,08	0,44
<b>TOTAL</b>	<b>251,09</b>	<b>100,00</b>

Esta formulação foi obtida através do protocolo seguinte:

- pesagem das matérias-primas (balança);
- homogeneização em misturador cúbico (8 L), 5 minutos a 150 rpm (nalbufina, Avicel®, lactose, PVP CL e aromatizante);
- lubrificação da mistura com o estearato de magnésio durante 1 minuto a 150 rpm;

- compressão da mistura sob Korsch (G009, diâmetro 9);
- preparação da solução de revestimento com o Sepifilm IR 777, água purificada e aromatizante numa placa magnética;
- revestimento aquoso da mistura comprimida no LAF GPCG1.

**Exemplo 4: granulados de 10 mg**

## Fórmula

<b>Matérias-primas</b>	<b>Unitário (mg)</b>	<b>%</b>
Nalbufina/HCl	10,00	1,99
Aroma mascarador	146,72	29,20
PEG 400	139,71	27,80
Sucralose (edulcorante)	18,54	3,69
Aroma de caramelo	12,84	2,56
Neusilin UFL2 (substrato de granulação)	107,00	21,29
Povidona K30 (PVP)	32,61	6,49
Sepifilm LP014	32,60	6,49
Talco	2,50	0,50
<b>TOTAL</b>	<b>502,52</b>	<b>100,00</b>

Esta formulação foi obtida através do protocolo seguinte:

- pesagem das matérias-primas (balança);
- dispersão de PEG400, da nalbufina, da

sucralose, do aroma de mascaração, do aroma de caramelo em etanol (agitador);

- impregnação (misturador e bomba peristáltica) de Neusilin UFL2 com esta mistura, calibração (rotor oscilante) e secagem (secador de leito fluidizado, reservatório de pulverização por cima);

- adição de PVP 30 e de água purificada e granulação da mistura obtida (secador de leito fluidizado, reservatório de pulverização por cima);

- calibração dos granulados (rotor oscilante e peneiro de 800 µm);

- adição de Sepifilm LP014 e de água para revestir as partículas e secagem (granulador de leito fluidizado, reservatório Würster);

- lubrificação das partículas revestidas com talco (misturador cúbico).

#### Exemplo 5: comprimidos de 30 mg

Matérias-primas	Fórmula unitária Quantidade em mg	% em peso
Nalbufina	30,00	20,31
PVP K30	9,83	6,65
Poliplasdon XL	3,52	2,38
Avicel PH200	1,19	1,76
Tablettose® 80	91,85	62,16
Aérosil® 200	0,14	0,10
Estearato de magnésio	0,71	0,48

(continuação)

Matérias-primas	Fórmula unitária Quantidade em mg	% em peso
Talco	2,83	1,92
Sepifilm® LP014	7,11	4,81
Água purificada	/	/
Total	147,75	100,00

Esta formulação foi obtida através do protocolo seguinte:

- pesagem das matérias-primas (balança);
- mistura da nalbufina, do talco e da Tablettose® (substrato de granulação);
- obtenção de uma solução ligante por mistura de água purificada com PVP K30;
- pulverização da solução ligante sobre a primeira mistura para se obter um granulado;
- secagem do granulado obtido em leito de ar fluidizado;
- mistura de Avicel®, de Aérosil® e de Poliplasdon XL, homogeneização e incorporação no granulado;
- lubrificação da mistura com junção de estearato de magnésio;
- compressão direta da mistura;
- preparação da suspensão de formação de película; Sepifilm® LP014 e água purificada;
- revestimento com película e depois secagem.

**Exemplo 6: Estudo comparativo do tempo de desintegração dos comprimidos com formulações que apresentam substratos de granulação diferentes**

Substituição da tablettose 80 por Glicerofosfato de cálcio

<b>Matérias-primas</b>	<b>Comprimidos revestidos</b>			
	<b>g</b>	<b>mg</b>	<b>%</b>	<b>mg obtidos</b>
Nalbufina	63,978	30,865	20,659	30,947
Talco	5,880	2,837	1,899	2,844
Glicerofosfato de cálcio	190,522	91,913	61,520	92,157
PVP K30 a 25%	20,398	9,840	6,586	9,867
Poliplasdon XL	8,130	3,922	2,625	3,932
Avicel ph 200	4,067	1,962	1,313	1,967
Aérosil 200	0,332	0,160	0,107	0,160
Estearato de Mg	1,634	0,788	0,528	0,790
Sepifilm LP 104	14,750	7,116	4,763	7,135
Água purificada	132,72	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>309,690</b>	<b>149,40</b>	<b>100,00</b>	<b>149,80</b>

As quantidades de matérias-primas são muito próximas das da composição do exemplo 5. Só o substrato de granulação foi mudado nesta composição de comprimidos revestidos.

Os comprimidos de acordo com a composição anterior e os comprimidos de acordo com a composição do exemplo 5 são testados.

Estes são submetidos a uma agitação constante num meio mantido a 37,0°C (+/- 0,5°C) num equipamento de dissolução. As recolhas de amostras são efetuadas, graças a uma bomba de pistão e a um sistema de recolha de amostras aos 5, 10, 15, 30 e 60 minutos. Estas amostras são, em seguida, analisadas por HPLC.

As condições de dissolução são as seguintes:

- Equipamento 1 USP <711> (com balões)
- Velocidade de rotação: 50 rpm
- Meio de dissolução: HCl 0,1N
- Volume: 500 ml
- Toma de ensaio: um comprimido de 30 mg.

O tempo de desintegração para estes comprimidos revestidos é superior a 8h30.

O tempo de desintegração nas mesmas condições operatórias para o exemplo 5 situa-se entre 5 e 8 minutos.

#### **Exemplo 7: Estudo de dissolução em meios com pH diferentes**

As condições operatórias são idênticas às utilizadas para o estudo comparativo anterior. No decurso deste estudo, vários meios com diferentes pHs são testados: HCl 0,1N, a pH 1,2; 4,5 e 6,8 (Figura 1). Constata-se que o pH e a natureza do meio não têm praticamente influência no perfil de dissolução da formulação.

**Exemplo 8: Solubilidade das formulações**

O aumento da biodisponibilidade das formulações é estimado em função da dissolução da forma farmacêutica.

Uma forma de libertação imediata é uma forma para a qual a quantidade de substância libertada é de, pelo menos, 75% em quarenta e cinco minutos ("guidance for industry, dissolution testing of immediate release solid dosage forms 1997, FDA, CDER"). Os perfis de dissolução das diferentes formulações são obtidos através das medições de dissolução.

Para isso, é utilizado um equipamento de dissolução equipado com pás. As formulações são submetidas a uma agitação constante de 50 rpm, num recipiente contendo 500 ml de água purificada e mantidas a 37°C.

As recolhas de amostras são realizadas a tempos pré-determinados, durante 1 hora e depois analisadas por HPLC com deteção de ultravioleta, com um comprimento de onda de 285 nm.

**Formulação do exemplo 1**

	Tempo (min)	5	15	30	45
% dissolvido	Nalbufina	84	96	97	97

**Formulação do exemplo 3**

	Tempo (min)	5	15	30
% dissolvido	Nalbufina	84	93	96

**Formulação do exemplo 4**

	Tempo (min)	5	15	30
% dissolvido	Nalbufina	97	99	98

Como é demonstrado pelos resultados destas experiências, as diferentes formulações apresentadas foram especificamente desenvolvidas para obter dissoluções muito rápidas, em conformidade com a definição.

**Exemplo 9: Estudo farmacocinético**

Um estudo de fase 1, aberto, com duas vias, foi realizado com as formulações seguintes:

- formulação oral do Exemplo 1 (comprimidos de 30 mg);
- forma intravenosa (IV) de nalbufina administrada oralmente.

Foi realizado um estudo compreendendo a administração de uma dose única a 8 voluntários sãos masculinos em jejum (4 voluntários por via). Foram medidos diferentes parâmetros: Tmax (tempo ao fim do qual a quantidade máxima

de formulação é dissolvida), C<sub>max</sub> (quantidade de formulação máxima dissolvida) e AUC (área sob a curva concentração/tempo). Foram obtidos os resultados seguintes:

**Tabela 1: T<sub>max</sub> com base nos valores médios**

Formulação	T <sub>max</sub> (h)
Forma oral sólida do exemplo 1, 30 mg	1,25
Solução oral 30 mg (para comparação) forma IV administrada per os	0,75

Pode-se constatar que a T<sub>max</sub> está ligeiramente desfasada para a forma oral sólida de acordo com o invento comparativamente à solução líquida de nalbufina.

**Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos, valor médio aritmético**

Formulação	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng/ml*h)	AUC <sub>inf</sub> (ng/ml*h)
Forma oral sólida do exemplo 1, 30 mg	7,91	1,21	30,93	38,08
Solução oral 30 mg (para comparação) forma IV administrada per os	9,34	0,71	33,06	39,07

Pode-se constatar, salvo o ligeiro desfasamento da T<sub>max</sub>, que os parâmetros farmacocinéticos são comparáveis para a forma sólida de acordo com o invento e para a solução oral.

**Tabela 3: Biodisponibilidade relativa (com base num valor médio aritmético normalizado à dose)**

Formulação	Razão C <sub>max</sub>	Razão AUC <sub>t</sub>	Razão AUC <sub>inf</sub>
Forma oral sólida do exemplo 1, 30 mg / Solução oral 30 mg (para comparação)	0,85	0,94	0,97

**Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos,  
valor médio geométrico**

Formulação	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>t</sub> (ng/ml*h)	AUC <sub>inf</sub> (ng/ml*h)
Forma oral sólida do exemplo 1, 30 mg	6,72	26,22	31,80
Solução oral 30 mg (para comparação)	8,63	29,72	34,47

**Tabela 5: Biodisponibilidade relativa (com base num valor médio aritmético normalizado à dose)**

Formulação	Razão C <sub>max</sub>	Razão AUC <sub>t</sub>	Razão AUC <sub>inf</sub>
Forma oral sólida do exemplo 1, 30 mg / Solução oral 30 mg (para comparação)	0,78	0,88	0,92

Estes dados mostram que a forma oral sólida testada apresenta uma biodisponibilidade próxima da observada

para a forma IV administrada oralmente; observa-se um ligeiro desfasamento da Tmax, mas a libertação obtida torna-se muito rápida e isso não é prejudicial ao efeito terapêutico pretendido.

**Exemplo 10: Estudo comparativo versus solução oral de referência**

Os dados do estudo anterior foram comparados com os dados da bibliografia. Baseando-se na linearidade da dose administrada, obtêm-se os valores seguintes:

**Tabela 6: Parâmetros farmacocinéticos (médias aritméticas (dose normalizada a 30 mg))**

Formulação	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>t</sub> (ng/ml*h)	AUC <sub>inf</sub> (ng/ml*h)
Forma oral sólida do exemplo 1, 30 mg	7,91	30,93	38,08
Solução oral de nalbufina 30 mg	6,88	30,93	34,25

**Tabela 7: Biodisponibilidade relativa (com base num valor médio aritmético normalizado à dose de 30 mg)**

Formulação	Razão C <sub>max</sub>	Razão AUC <sub>t</sub>	Razão AUC <sub>inf</sub>
Forma oral sólida do exemplo 1, 30 mg / Solução oral 30 mg (para comparação)	1,15	1,00	1,11

**Tabela 8: Parâmetros farmacocinéticos (valores de médias geométricas normalizadas a dose de 30 mg)**

Formulação	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>t</sub> (ng/ml*h)	AUC <sub>inf</sub> (ng/ml*h)
Forma oral sólida do exemplo 1, 30 mg	6,72	26,22	31,80
Solução oral de nalbufina 30 mg	6,24	28,15	31,57

**Tabela 9: Biodisponibilidade relativa (com base num valor médio geométrico normalizado à dose de 30 mg)**

Forma oral sólida do exemplo 1, 30 mg / Solução oral 30 mg (para comparação)	1,08	0,93	1,01
--	------	------	------

Tendo em atenção os valores geométricos médios, a biodisponibilidade anunciada para a solução oral de nalbufina é comparável à observada para a forma sólida.

**Exemplo 11: Estudo comparativo versus solução oral de referência**

Um segundo estudo de fase 1, de uma só via, foi realizado com a formulação oral do Exemplo 2 (comprimidos de 30 mg).

Este estudo foi realizado administrando uma dose única de 30 mg de nalbufina a 12 voluntários são masculinos em jejum. Foram medidos diferentes parâmetros: T<sub>max</sub> (tempo ao fim do qual a quantidade máxima de

formulação é dissolvida), C<sub>max</sub> (quantidade de formulação máxima dissolvida) e AUC (superfície situada sob a curva concentração/tempo).

Os dados observados foram comparados com os dados obtidos no estudo do exemplo 9 para a forma intravenosa (IV) de nalbufina administrada oralmente.

Formulação	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>t</sub> (ng/ml*h)	AUC <sub>inf</sub> (ng/ml*h)
Forma oral sólida do exemplo 2, 30 mg	12,2	2,63	38,1
Solução oral de nalbufina 30 mg (para comparação)	9,3	3,11	39,1

Aqui também os valores observados são semelhantes. Chama-se a atenção para que os valores de C<sub>max</sub> e de AUC são próximos. A T<sub>max</sub> é inferior à da formulação de acordo com o exemplo 2.

Lisboa, 23 de setembro de 2015

**REIVINDICAÇÕES**

1. Formulação farmacêutica oral, sob forma de comprimido de 30 mg, de liberação imediata, compreendendo, em peso:

- 4,69% de nalbufina/HCl,
- 54,58% de manitol,
- 37,8% de povidona,
- 2% de crospovidona,
- 0,10% de sílica anidra coloidal,
- 0,50% de estearilfumarato de sódio,
- 0,33% de talco.

2. Formulação farmacêutica oral, sob forma de comprimido de 30 mg, de liberação imediata, compreendendo, em peso:

- 18,65% de nalbufina/HCl,
- 48% de  $\alpha$ -lactose mono-hidratada aglomerada (Tablette® 80),
- 14% de celulose microcristalina (Avivel® PH 200),
- 4,50% de povidona,
- 2,25% de crospovidona,
- 0,45% de sílica anidra coloidal,
- 0,45% de estearato de magnésio,
- 2,70% de talco,
- 9% de Sepifilm® LP014.

3. Formulação farmacêutica oral, sob forma de comprimido de 10 mg, de liberação imediata, compreendendo, em peso:

- 11,86% de nalbufina/HCl,
- 53,28% de  $\alpha$ -lactose mono-hidratada aglomerada (Tablette® 80),
- 18,43% de celulose microcristalina (Avivel® PH 200),
- 4,56% de povidona (PVP K30),
- 0,46% de sílica (Aérosil® 200),
- 0,46% de estearato de magnésio,
- 1,83% de talco,
- 9,13% de Sepifilm® LP014.

4. Formulação farmacêutica oral, sob forma de comprimido de 50 mg, de liberação imediata, compreendendo, em peso:

- 20,55% de nalbufina/HCl,
- 22,02% de lactose,
- 47,53% de celulose microcristalina (Avivel® PH 200),
- 4,98% de povidona (PVP CL),
- 0,50% de estearato de magnésio,
- 3,98% de aromatizante,
- 0,44% de Sepifilm® IR 777.

5. Formulação farmacêutica oral, sob forma de granulados de 10 mg, de liberação imediata, compreendendo, em peso:

- 1,99% de nalbufina/HCl,
- 27,80% de polietilenoglicol (PEG 400),
- 21,29% de aluminossilicato de magnésio (Neusilin® UFL2),
- 6,49% de povidona K30,
- 0,50% de talco,
- 3,69% de sucralose (edulcorante),
- 29,20% de aroma mascarador,
- 2,56% de aroma de caramelo
- 6,49% de Sepifilm® LP014.

6. Formulação farmacêutica oral, sob forma de comprimidos de 30 mg, de liberação imediata, compreendendo, em peso:

- 20,31% de nalbufina/HCl,
- 62,16% de  $\alpha$ -lactose mono-hidratada aglomerada (Tablette® 80),
- 6,65% de povidona (PVP K30),
- 2,38% de crospovidona (Poliplasdon XL),
- 1,76% de celulose microcristalina (Avicel® PH200),
- 0,10% de sílica (Aérosil® 200),
- 0,48% de estearato de magnésio,
- 1,92% de talco,
- 4,81% de Sepifilm® LP014.

7. Formulação farmacêutica oral, de libertação imediata, caracterizada por esta corresponder a qualquer uma das reivindicações 1 a 6, para utilização no tratamento da dor provocada por um tratamento da dependência de opióides.

Lisboa, 23 de setembro de 2015

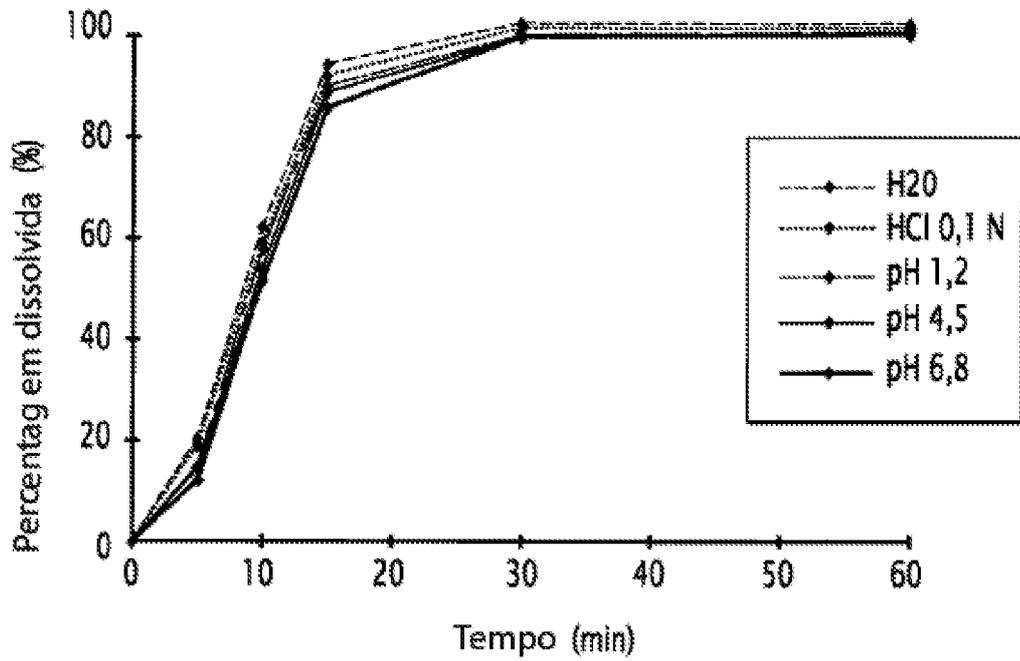


FIG.1

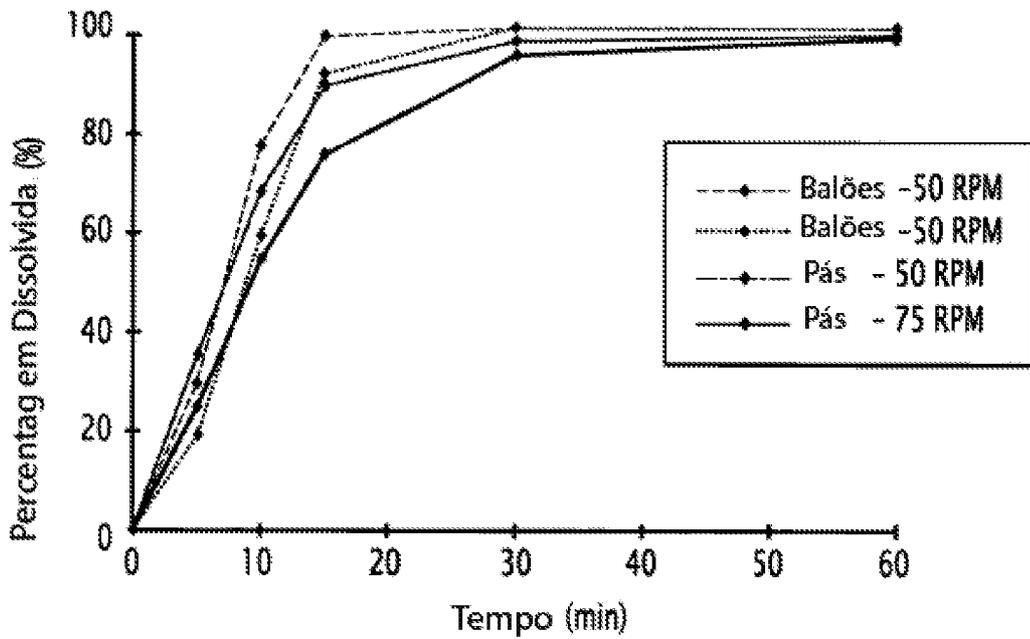


FIG.2

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- |                |                   |
|----------------|-------------------|
| * WO 8203766 A | * RU 02254852     |
| * WO 980951 A  | * WO 2007025005 A |
| * WO 0024386 A | * WO 2005127683 A |
| * US 6680067 B | * US 4366159 A    |