



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0412752-8 B1**

**(22) Data do Depósito: 22/07/2004**

**(45) Data de Concessão: 10/07/2018**



---

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO DE FILME DE DISSOLUÇÃO ORAL

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/465; A61K 9/20; A61P 25/34

**(30) Prioridade Unionista:** 24/07/2003 US 60/489.855

**(73) Titular(es):** GLAXOSMITHKLINE LLC

**(72) Inventor(es):** SHING YUE CHAN; LI-LAN CHEN; DUSHENDRA J. CHETTY; JOHN JIANGNAN LIU

## “COMPOSIÇÃO DE FILME DE DISSOLUÇÃO ORAL”

### Campo da Invenção

[001]A presente invenção refere-se a preparações de filme oral de rápida dissolução, para fornecimento de um agente ativo na cavidade oral. Em uma modalidade, a invenção refere-se a filmes de rápida dissolução oral, compreendendo um ativo de nicotina que atinge boa absorção transbucal e providencia alívio do desejo mórbido de nicotina.

### Antecedentes da Invenção

[002]Sabe-se geralmente, que, o hábito de fumar produtos de tabaco, tais como cigarros, charutos e cachimbo, apresenta sérios riscos para a saúde do usuário e aos submetidos ao fumo indiretamente. Sabe-se também que, o uso de outras formas de tabaco, tais como tabaco de mascar, também podem resultar em sérios riscos para a saúde do usuário.

[003]Embora os efeitos danosos do ato de fumar tabaco sejam bem conhecidos, a maioria dos indivíduos com dependência à nicotina têm grande dificuldade em superar essa dependência. A dificuldade surge, em grande parte, devido à natureza viciosa da nicotina. A superação do desejo mórbido por nicotina é o desafio crítico para aqueles que tentam desafiar a dependência à nicotina. Esses anseios mórbidos podem surgir de vários modos. Por exemplo, os testes demonstraram, que, seguinte a uma desistência da tentativa, os fumantes declaram níveis moderados de anseios por nicotina constantes durante o dia. Os que anseiam por nicotina mais intensamente são mais prováveis de recaída e retornar ao uso do tabaco. Além dos anseios mórbidos constantes, os fumantes também experimentam anseios mórbidos episódicos, ou agudos. Esses anseios agudos podem ser provocados por uma série de estímulos, tais como exposição a sugestões relacionadas ao fumo, parafernália de visão de fumo, ou outros artigos de fumo para tragar ou inalar secundários. Tais anseios mórbidos episódicos podem ainda resultar na recaída, caso não sejam empregadas medidas ex-

tensas.

[004]Recentemente, Nicotine Replacement Therapies (NRTs) foram sucessivamente comercializadas, como um meio de reduzir ou largar o fumo, mascar e outros métodos do uso do tabaco. NRT é geralmente eficaz na substituição temporária de alguma nicotina, que é perdida, quando um usuário deixa o hábito do tabaco. Tais NRTs comerciais incluem gomas de mascar de nicotina (por exemplo, NICORETTE® e sistemas de adesivos de nicotina transdérmicos (por exemplo, NICODERM®, NICOTROL®, PROSTEP® e HABITROL®. Geralmente, adesivos de nicotina transdérmicos são de utilidade para manter concentrações de nível sanguíneo relativamente estáveis com o tempo, pelo providenciar ao usuário uma infusão substancialmente contínua de nicotina, enquanto o adesivo se desgasta. Similarmente, e quando usada a intervalos regulares, a goma de nicotina pode manter concentrações de nicotina no sangue relativamente estáveis com o tempo. Assim, tanto o adesivo de nicotina como a goma de nicotina podem ser eficazes contra o desejo mórbido por nicotina constante experimentado pelo indivíduo no processo de interromper o uso de tabaco. Contudo, os indivíduos mais propensos a desejo mórbido por nicotina, intenso e agudo, podem querer um alívio mais rápido, ou intermitente do desejo mórbido, do que o tipicamente providenciado por um adesivo de nicotina transdérmico.

[005]Em algumas circunstâncias, a goma de nicotina pode ser usada para alívio dos anseios agudos experimentados pelo indivíduo, que está tentando parar de fumar ou de outros uso de tabaco. Por exemplo, uma única peça de goma pode ser auto-administrada por um indivíduo em resposta a um anseio mórbido por nicotina agudo. Tal uso da goma de nicotina resulta, tipicamente num aumento nos níveis de nicotina sanguíneos para contra-atacar no anseio por nicotina, contudo, a goma tende a liberar nicotina um pouco lentamente na cavidade oral, e pode não providenciar alívio tão rapidamente quanto o indivíduo desejaria. Além disso, este uso intermitente da goma não seria tão eficaz contra os

anseios por nicotina mais freqüentes.

[006]Pastilhas de nicotina também são comercialmente disponíveis e podem ser utilizada num modo similar para dar alívio aos anseios mórbidos agudos de nicotina. Pastilhas de nicotina atualmente disponíveis incluem, por exemplo, pastilhas das marcas COMMIT®, STOPPERS®, NIQUITIN®, e NICOTINELL®. Como a goma de nicotina, um usuário pode auto-administrar as pastilhas, em resposta a um anseio premente de nicotina e a pastilha ira liberar lentamente a nicotina na cavidade oral.

[007]Contudo, existe uma limitação dos produtos NRT, tanto da goma como da pastilha, é que eles têm cada qual, um tempo de retenção oral médio de cerca de 20 minutos para se obter o máximo benefício. Assim, o alívio do anseio premente pode não ser tão rápido quanto o indivíduo desejaria. Além disso, devido a este tempo de retenção oral requerido, os usuários podem administrar a goma ou as pastilhas menos freqüentemente do que é de fato necessário ou recomendado, resultando, possivelmente, em anseios prementes por nicotina mais freqüentes. Por exemplo, um indivíduo pode continuar a mascar a goma de nicotina bem depois da maioria do ativo de nicotina disponível já ter-se consumido e pode não saber que a goma já não faz mais efeito, podendo resultar então, em novos anseios prementes por nicotina.

[008]Assim, embora os NRT existentes possam ter alguma utilizada na ajuda a defrontar-se com anseios prementes ao tabaco, constantes e agudos, há ainda uma necessidade crescente em prover alívio aos anseios por tabaco mais rápidos e mais eficazes, bem como a providenciar outras formas de produto mais conveniente

[009]A nicotina foi incorporada em filmes hidrossolúveis, que geralmente compreende polímeros altamente hidrofílicos para dissolver na cavidade oral e liberar a nicotina para absorção bucal. De modo a conseguir dissolução rápida, os polímeros hidrossolúveis, tipicamente empregados nesses filmes têm veloci-

dades de hidratação alta e resultam num filme muito higroscópico. Devido à natureza volátil da nicotina, no entanto, os filmes deste tipo, geralmente resultam no comprometimento da estabilidade da nicotina.

[0010]Várias patentes dentro da mesma família de patente originaram-se de Zerbe et al, referente a filmes mucoadesivos. A Patente U.S. 5.948.430, re-examinada a 90/005887, refere-se a um filme em monocamada formada de uma composição muco-adesiva compreendendo: pelo menos um polímero hidrossolúvel, um tensoativo sozinho ou em combinação com pelo menos um membro selecionado do grupo consistindo de um poliálcool e um plastificante, ou um poliálcool e um plastificante, pelo menos um cosmético u ingrediente farmacêutico e um agente aromatizante, tal filme sendo um que amolece rapidamente e desintegra-se completamente na cavidade oral tendo uma espessura de filme seca, adequada para aplicação à boca, sem ocasionar sensação desagradável na boca. A Patente U.S. 6.709.671 refere-se a vários filmes de monocamada formados de uma composição muco-adesiva compreendendo: pelo menos um polímero hidrossolúvel, um tensoativo, um componente ativo adicional, tal como um polímero dispersável em água. A Patente U.S. 6.177.096 refere-se a uma composição compreendendo pelo menos um polímero hidrossolúvel, pelo menos um poliálcool, e pelo menos um agente ativo, onde a composição possui propriedades mucoadesivas. A Patente U.S. 6.284.264 refere-se a métodos para liberar um agente ativo para a cavidade oral, por aplicação de um filme mucoadesivo compreendendo o ativo à cavidade oral da pessoa, permitindo que o filme mucoadesivo se dissolva dentro da cavidade oral e libere o ativo para a cavidade oral, mais especificamente, liberando o agente ativo ao paciente via membrana mucosa. A Patente U.S. 6.592.887 refere-se ao mesmo método para liberar um agente ativo para a cavidade oral, porém requer especificamente que o agente ativo seja nicotina. As apresentações de cada uma dessas patentes contêm exemplos de um filme seco, onde salicilato de nicotina é o ingrediente farmacêutico usado,

e onde a composição também compreende hidroxipropilmetil celulose, polivinilpirrolidona, um agente aromatizante e um colorante.

[0011]O Pedido de Patente Europeu EP1 008 343 A1 para Kyukyu Pharmaceutical Co. refere-se a uma preparação de filme compreendendo principalmente uma droga, um polímero comestível e um sacarídeo, que é rapidamente solúvel na cavidade oral.

[0012]O Pedido PCT WO 00/42992 refere-se a uma unidade de dosagem compreendendo um hidrocolóide hidrossolúvel, filme formador de revestimento superficial na mucosa, onde o filme inclui uma dose eficaz de um agente ativo. O filme pode ser polímero hidroxipropilmetil celulose e o agente ativo pode ser nicotina. O filme, em contato com a superfície mucosa úmida da boca, torna-se um revestimento aderente à superfície da mucosa e a seguir desintegra-se e dissolve-se liberando o agente ativo.

[0013]O Pedido PCT WO 02/43657 apresenta composições de filme comestível isento de pullulan compreendendo quantidades eficazes de pelo menos um agente formador de filme, pelo menos um agente de carga volumosa e pelo menos um agente plastificante.

[0014]O pedido CT WO 01/70194 a Warner Lambert Company, refere-se de modo amplo a filmes consumíveis adaptados para aderência e dissolução à boca de um consumidor, onde o filme compreende pelo menos um polímero hidrossolúvel, pelo menos um agente ativo e, pelo menos um agente de maceramento de sabor.

[0015]Tanto quanto os inventores da presente invenção estão cômnicos, os filmes de dissolução oral contendo nicotina descritos supra, não se atêm à dificuldade associada a direção eficaz da absorção transbucal da nicotina e manutenção da estabilidade da nicotina. Portanto, permanece uma necessidade quanto a um filme oral de dissolução rápida que, libere, eficazmente, um ativo de nicotina a um usuário numa quantidade suficiente para reduzir ou eliminar os

anseios mórbidos por nicotina constantes ou agudos associados com a interrupção do uso de tabaco.

#### Sumário da Invenção

[0016]A presente invenção refere-se sa composições de filme oral de rápida dissolução, para liberar um agente ativo na cavidade oral. Em uma modalidade os filmes orais de rápida dissolução compreendem um polímero entérico, um agente de neutralização alcalino, e um agente ativo, tal como base de nicotina. Acredita-se que o agente ativo irá formar um complexo hidrossolúvel, com o polímero entérico, e que o filme hidrofóbico resultante não absorverá água, melhorando assim, a vida útil e estabilidade do ativo. Com aplicação para a cavidade oral, o agente de neutralização alcalino, irá dissolver para aumentar o nível do pH na boca. À medida que o pH aumenta, o polímero entérico se dissolverá e irá liberar a nicotina na cavidade oral, para absorção transbucal. O aumento no pH da cavidade oral, irá se prestar a intensificar a absorção transbucal da nicotina. Alternativamente, um agente de tamponamento alcalino adicional pode ser providenciado dentro da composição de filme da presente invenção para melhorar a absorção transbucal da nicotina.

[0017]Em uma outra modalidade, o polímero entérico usado nas composições de filme é pré-neutralizado durante a preparação das composições de filme. Onde forem utilizados os polímeros entéricos pré-neutralizados a formulação final contem pelo menos um agente de tamponamento alcalino adicional par ajudar a acionar a absorção de nicotina. O agente de neutralização alcalino e/ou os agentes de tamponamento alcalino adicionais empregados na presente invenção podem estar presentes em dois componentes separados, dentro da formulação de filme, de modo a evitar que o ativo de nicotina reaja prejudicialmente com o agente de tamponamento alcalino antes da administração.

[0018]As composições de filme da presente invenção podem ainda compreender plastificantes, agentes ativos adicionais, aromatizantes, adoçantes

agentes de maceramento de sabor, agentes de impacto sensórios, cargas hidrossolúveis, modificadores da superfície e liberação, colorantes, agentes que-lantes, poliglicóis, espessantes e similar.

[0019]Em uma modalidade, o filme compreende um primeiro componente compreendendo um ativo de nicotina, um polímero entérico neutralizado e um plastificante e um segundo componente compreendendo um agente tampão e uma carga hidrossolúvel.

[0020]A presente invenção também se refere a composições de filme de dissolução oral, que fornece liberação tanto rápida quanto controlada de um agente ativo. Em uma modalidade, onde a composição compreende um primeiro componente compreendendo um polímero entérico ou um polímero formador de filme, um agente ativo tal como um ativo de nicotina, e pelo menos um agente de neutralização alcalino, que pode ser separadamente mantido, e um segundo componente compreendendo um agente ativo e um polímero bioadesivo, onde o segundo componente providencia liberação controlada da nicotina a um indivíduo. Numa modalidade o polímero bioadesivo é um polímero capaz de formar uma ligação de hidrogênio com a nicotina.

[0021]Essas composições de filme de dissolução oral são úteis como uma terapia de substituição de nicotina sozinha ou como melhora da aquiescência com uma Terapia de Substituição de Nicotina alternativa. Tais composições de filme de dissolução oral propiciam alívio da premência da nicotina rápido, controlado ou combinado, a um indivíduo em necessidade dessas composições.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0022]Todas as publicações, incluindo, sem limitação, a patentes e pedidos de patente citados neste relatório descritivo estão ora incorporadas por referência, como se declarados por completo.

[0023]A menos que, de outro modo especificado, todas as partes e percentagens são em peso, com base no peso total do filme de dissolução oral rele-

vante descrito.

[0024]A menos que, de outro modo indicado, como aqui empregado, o termo "o", "a" ou "um", "uma" inclui um ou mais componentes modificados.

[0025]A presente invenção pode compreender, consistir de, ou consistir essencialmente dos componentes dados abaixo, a menos que, de outro modo indicado.

[0026]A presente invenção refere-se a preparações de filme oral de rápida dissolução para liberação de um agente ativo. Em uma modalidade, a invenção refere-se a filmes orais de rápida dissolução compreendendo um ativo de nicotina que consegue boa absorção transbucal e providencia alívio da premência mórbida por nicotina a um indivíduo em necessidade dos mesmos.

[0027]Como aqui empregado, o termo "ativo de nicotina" refere-se a um ou mais compostos selecionados dentre: nicotina, derivados de nicotina, tal como sais de nicotina, e complexos de nicotina, extrato de tabaco ou folha, quaisquer compostos ou composições que produzem um efeito fisiológico similar como nicotina, tal como lobelina, e suas misturas. Uma série de ativos de nicotina são bem conhecidos na técnica e são comercialmente disponíveis. Ativos de nicotina adequados para uso aqui, incluem, sem limitação, monotartarato de nicotina, bitartarato de nicotina, cloridrato de nicotina, dicloridrato de nicotina, sulfato de nicotina, cloreto de zinco nicotina monoidratado, salicilato de nicotina, óleo de nicotina, nicotina complexada com ciclodextrina, resinas poliméricas tais como polacrilex nicotina, e suas misturas. O ativo de nicotina pode ser usado em uma ou mais formas físicas distintas, do conhecimento da técnica, incluindo formas de base livres, formas encapsuladas, formas ionizadas e formas secas por pulverização.

[0028]Os filmes de dissolução oral da presente invenção compreendem um ou mais ativos de nicotina numa quantidade suficiente para reduzir anseios mórbidos por nicotina. Em algumas modalidades, a quantidade do ativo de nico-

tina é eficaz em reduzir a premência por nicotina seja rapidamente (por exemplo, dentro de cerca de 10 minutos, em uma modalidade, dentro de cerca de 5 minutos), durante um período controlado (por exemplo, por até 5 horas, alternativamente, até 2 horas, ou alternativamente até cerca de 1 horas), ou ambos. Em uma modalidade, o ativo de nicotina presente na formulação é nicotina a um nível de cerca de 0,1 mg a cerca de 5 mg. Em uma outra modalidade o ativo de nicotina na formulação é lobelina a um nível de 0,1 mg a cerca de 5 mg.

[0029]O termo "polímeros entéricos" como aqui empregado significa a descrição dos polímeros ionizáveis que tem solubilidade sensível ao pH, tal como ésteres de ftalato e acrílicos. Geralmente, esses polímeros têm grupos carboxila ionizáveis, que passam não ionizados no estomago de meio ácido, porém tornam-se ionizados nomeio de pH mais alto do intestino e, daí tornam-se solúveis. Na presente invenção, os agentes de tamponamento alcalinos presentes e nas composições de filme, uma vez administrados para a cavidade oral de um indivíduo e, em contato com a saliva, ocasionam a que o pH se eleve na cavidade oral. Como resultado, esses polímeros entéricos ficam assim ionizados, na cavidade oral, e a composição de filme desintegra-se rapidamente. Em uma modalidade da presente invenção o agente ativo é base de nicotina que forma um complexo insolúvel em água, com o polímero entérico. Com a administração na cavidade oral, o tampão alcalino altera o pH da cavidade oral, dissolvendo assim, o polímero entérico e liberando rapidamente a nicotina na cavidade oral par absorção transbucal. Em uma outra modalidade da presente invenção, o polímero entérico é pré-neutralizado durante processamento d composição de filme. Assim, com aplicação para a cavidade oral, o filme irá se dissolver na saliva. Polímeros entéricos adequados para uso na presente invenção incluem, sem limitação a acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato ftalato de polivinila, copolímero de poli(etilacrilato/ácido metacrílico), goma-laca, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose, éster monoetílico de po-

li(ácido maléico/éter metil vinílico), e éster n-butílico de poli(ácido maléico/éter metil vinílico).

[0030]Um agente de neutralização alcalino ou agente de tamponamento, é incorporado aos filmes da presente invenção. O agente de tamponamento ou agentes se prestam a fins duplos nos filmes da presente invenção. O agente de tamponamento pode estar presente numa quantidade suficiente para neutralizar o polímero entérico presente na composição de filme e também a intensificar a absorção transbucal do ativo de nicotina elevando o pH da saliva bucal a níveis alcalinos. Em uma modalidade a neutralização do polímero entérico ocorre na cavidade oral. A composição de filme compreende um polímero entérico, um agente de neutralização alcalino, um ativo de nicotina, e, opcionalmente, um componente e tamponamento alcalino adicional. O agente de neutralização alcalino pode ou não ser igual ao do agente de tamponamento alcalino. Onde presente, o agente de neutralização alcalino, o agente de tamponamento alcalino o ativo de nicotina ou quaisquer combinações destes, podem ser separadamente mantidos antes da administração.

[0031]Em uma modalidade, o polímero entérico é pré-neutralizado antes de formar a composições de filme. Onde o polímero entérico seja pré-neutralizado, um agente de tamponamento alcalino adicional é incorporado ao filme para intensificar absorção transbucal da nicotina. O(s) agente(s) de tamponamento devem ser mantidos em separado do ativo de nicotina antes da administração. Para forçar a absorção de nicotina, materiais de tampão adequados, para uso incluem bases orgânicas e inorgânicas, que têm a capacidade em dar um pH da saliva na boca acima de 7 a cerca de 12. Em uma modalidade, de mais de 7 a cerca de 11, em uma outra modalidade de mais de 7,5 a cerca de 10, e ainda uma outra modalidade de mais de 7,5 a cerca de 9.

[0032]Exemplos de tampões adequados para uso na presente invenção incluem, sem limitação a carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de

potássio, bicarbonato de potássio, fosfato dibásico de sódio, fosfato tribásico de sódio, fosfato dibásico de potássio, fosfato tribásico de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, hidróxido de sódio, hidróxido de magnésio, hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio, e combinações destes.

[0033]Onde, pelo menos um ou uma parte do agente de neutralização u tamponamento for separadamente mantido do ativo de nicotina, isto pode ser conseguido por quaisquer meios do conhecimento da técnica. Tais como encapsularão individual de um ou ambos os componentes antes da formulações, separar os componentes em camadas distintas como numa estrutura laminada, ou impressão a jato de tinta de um componente sobre um filme contendo os outros componentes, etc.

[0034]Em uma outra modalidade, a presente invenção providencia, tanto liberação rápida como controlada de um agente ativo. Onde o agente ativo for um ativo de nicotina, a composição de filme propicia tanto alívio à premência mórbida de nicotina rápida e controlada por providenciar um componente de liberação de nicotina rápido e um componente de liberação de nicotina controlado. O componente ativo de nicotina de liberação rápida compreende: um polímero entérico, ou um polímero formador de filme, ou uma mistura destes; um primeiro ativo de nicotina, e pelo menos um agente de tamponamento. O agente de tamponamento e o ativo de nicotina podem ser separados por quaisquer meios conhecidos na técnica para evitar interação antes da administração. O componente de liberação controlada compreende um segundo ativo de nicotina e um material bioadesivo, que é capaz de formar uma ligação de hidrogênio com o segundo ativo de nicotina. O componente de liberação rápida e os componentes de liberação controlada podem ser preparados em separado, e a seguir combinados por quaisquer meios conhecidos na técnica, e processados numa forma de filme de dissolução oral. Alternativamente, os componentes podem ser mantidos em separado até a administração ao indivíduo, tal como em camadas separadas, de

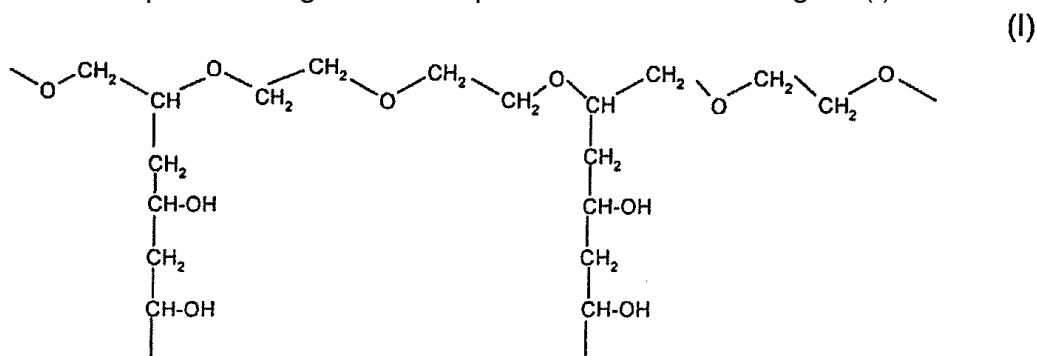
um filme de múltiplas camadas, ou através da encapsulação de um ou de ambos os componentes.

[0035]Com a administração do filme o componente de liberação rápida dissolve-se na cavidade oral, liberando a nicotina. Dentro do componente de liberação controlada, acredita-se que o ativo de nicotina e o material bioadesivo forme um complexo bioadesivo-nicotina, que, a seguir adere à mucosa oral. O complexo bioadesivo-nicotina permanece aderido aos tecidos da mucosa da boca e libera gradualmente nicotina na cavidade oral, propiciando a absorção bucal da nicotina com o tempo. O complexo bioadesivo-nicotina pode permanecer aderido à mucosa oral, por até 5 horas, em uma modalidade por até 2 horas, em outra modalidade, por até cerca de 1 hora.

[0036]Materiais bioadesivos adequados para uso na presente invenção incluem qualquer material bioadesivo capaz de formar uma ligação hidrogênio com um ativo de nicotina. Por exemplo, polímeros bioadesivos que contêm grupos funcionais de ligação ao hidrogênio tais como álcoois, aldeídos, cetonas e amidas podem formar pontes hidrogênio com um ativo de nicotina. Materiais bioadesivos adequados incluem, sem limitação, óxido de polietileno, quitosana, carbômeros como Carbopol 934, o polímero de bloco não iônico Pluronic F127, dextranas, policarbofílicos, alginato de sódio, e copolímeros de ácido maléico (MA) e um éter vinil alquílico (AVE), tal como os polímeros do tipo Gantrez vendidos por ISP Corporation, em particular, Gantrez S97. Em uma modalidade o polímero bioadesivo é policarbófilo. Em uma outra modalidade, o polímero bioadesivo é um polímero do tipo Gantrez. Polímeros bioadesivos podem estar presentes de cerca de 1% a cerca de 85% do peso total do filme. Em uma modalidade, o polímero bioadesivo está presente de cerca de 5% a cerca de 10% do peso total do filme.

[0037]Onde se deseja um filme de liberação rápida e controlada, o componente de liberação rápida pode compreender: um componente polimérico se-

lecionado do grupo consistindo de polímero entérico, em combinação com um agente de neutralização, um polímero entérico pré-neutralizado, um polímero formador de filme ou uma mistura destes, um agente de tamponamento alcalino e um agente ativo tal como ativo de nicotina. Polímeros formadores de filme adequados para uso na presente invenção incluem, sem limitação, a copolímero de enxerto de polietileno glicol-álcool polivinílico de fórmula geral(I)



pullulan, hidroxipropilmetil celulose (HPMC), hidroxietil celulose (HPC), polivinilpirrolidona (PVP) carboximetil celulose (CMC), álcool polivinílico (PVA), alginato de sódio, polietileno glicol, goma xantana, goma tragacanto, goma guar, goma acácia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metacrilato de metila, polímero carboxivinílico, amilose, amido com alta amilose, amido de alta amilose hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosana, levan, elisan, colágeno, gelatina, zeína, glúten, isolado de proteína de soja, isolado de proteína do soro, caseína e misturas destes. Em uma modalidade, o polímero formador de filme é um copolímero de enxerto de polietileno glicol álcool polivinílico de fórmula geral (I). Geralmente, os materiais poliméricos estão presentes no componente de liberação rápida em quantidades que variam desde cerca de 0,1% a cerca de 99%, em uma modalidade de cerca de 30% a cerca de 80%, em uma outra modalidade de cerca de 45% a cerca de 70%.

[0038] Demonstrou-se que, a satisfação derivada do fumo e de outras formas de uso do tabaco depende não somente dos efeitos farmacológicos da nicotina, porém também do estímulo sensorio que acompanha tal uso. Por

exemplo, a "coceira traqueal" é um estímulo sensorio particularmente observável e freqüente que ocorre quando se fuma tabaco. Agentes de impacto sensoriais que propiciam estímulos sensorios similares ao experimentado com o uso de tabaco, ou que propiciam estímulos de "distração" alternativos, tais como uma forte carga de aroma ao indivíduo podem ser úteis para dar alívio ao anseio mórbido por nicotina. Assim, os filmes de dissolução oral da presente invenção podem compreender pelo menos um agente de impacto sensorio, que pode ser de liberação rápida, componente não farmacológico para providenciar um sinal sensorio eficaz para providenciar alívio do anseio mórbido por nicotina. Os sinais sensorios afetados podem incluir, sabor, tato ou odor. Agentes de impacto sensorios adequados incluem, sem limitação, a aromas de impacto, tais como capsiacina, mostarda, rábano de cavalo, gengibre, wasabi, fumo e pimenta preta, irritantes suaves, tais como fumo desnicotinizada, ácido cítrico, ácido ascórbico e suas misturas. Tais agentes de impacto sensorios podem ser adicionados aos filmes da presente invenção numa quantidade adequada para dar rápido alívio ao anseio mórbido a um indivíduo. Caso presente em quantidades suficiente, o agente de impacto sensorio pode providenciar uma "distração" suficiente ao indivíduo, de forma que um componente de liberação de nicotina rápido adicional não precisa ser provido para se conseguir alívio ao anseio mórbido por nicotina.

[0039]As composições de filme da presente invenção podem incluir, opcionalmente, pelo menos um plastificante. Plastificantes adequados incluem, sem limitação, benzoato de benzila, clorobutanol, sebacato de dibutila, ftalato de dietila, glicerol, polietileno glicol, sorbitol, triacetina e citrato de trietila. Em uma modalidade o plastificante é citrato de trietila.

[0040]Os filmes de dissolução oral da presente invenção podem conter um ou mais ingredientes opcionais adicionais incluindo, modificadores do sabor, tais como aromatizantes, adoçantes e agentes de maceramento do sabor; colorantes, poliglicóis, tais como polietileno glicol, propileno glicol e glicerol, agentes

quelantes para evitar oxidação tais como ácido etilenodiaminotetracético (EDTA); cargas como sorbitol, manitol, sucralose, lactose, sacarose, xilitol, sílica, dextratos, glicose, frutose, açúcares e trehalose, e emulsificantes como modificadores de superfície e liberação, incluindo sem limitação, a óleos de rícino, álcool cetílico e óleos vegetais hidrogenados.

[0041]Adoçantes de alta intensidade são adequados para uso no presente incluindo, sem limitação, a sais de sacarina solúveis (por exemplo, sais de sódio e de cálcio); a forma de ácido livre de sacarina, sais de ciclamato, aspartame, e sais de potássio, cálcio, sódio e amônio, de 2,2-dióxido de 3,4-diidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona.

[0042]Colorantes adequados incluem quaisquer pigmentos, corantes, lacas ou corantes de alimento naturais, adequados para aplicações de alimento e droga, por exemplo, corantes e lacas FD&C.

[0043]Opcionalmente, outros cosméticos ou agentes farmacologicamente ativos podem ser incluídos nos filmes da presente invenção. Exemplos de outros agentes ativos adequados incluem sem limitação, a materiais branqueadores de dente, refrescantes do hálito, compostos anti-cavidade, compostos anti-cálculo, antioxidantes, agentes antiinflamatórios, analgésicos, anti-histamínicos, anestésicos locais, compostos antibacterianos, desinfetantes, vasoconstritores, hemostáticos, quimioterapêuticos, antibióticos, agente dessensibilizantes de dentem antifúngicos, vasodilatadores, anti-hipertensivos, antieméticos, anti-enxaqueca, antiarrítmicos, antiasmáticos, antidepressivos, vacinas, peptídeos, ou prodrogas, hormônios inibidores da bomba de próton, antagonistas do receptor H2. Além disso, vitaminas e outros suplementos dietéticos e nutricionais, tais como vitaminas C e E são adequados para uso nas composições de filme aqui descritas.

[0044]Os filmes de dissolução oral da presente invenção são úteis como um substituinte do tabaco. A composição de filme é útil como um meio de reduzir ou interromper o uso do tabaco, incluindo o fumo do tabaco (cigarros, charu-

tos, cachimbo) e goma de mascar de tabaco. Os filmes podem ser usados como uma substituição total ou parcial do tabaco, e podem ser usados ao mesmo tempo que o tabaco em qualquer programa de redução de tabaco planejada. Assim, a presente invenção refere-se ainda a métodos de redução do uso do tabaco, compreendendo a administração oral de um ou mais filmes de dissolução oral, da presente invenção a um indivíduo em necessidade de tal redução. A presente invenção refere-se também a métodos para providenciar alívio rápido e/ou controlado dos anseios mórbidos por nicotina por administração a um indivíduo em necessidade disto, de um ou mais filmes de dissolução oral da presente invenção.

[0045]Em geral, os filmes são administrados conforme necessário para prevenir ou reduzir o anseio mórbido por nicotina, dentro de quaisquer limites recomendados ou permitidos. Os filmes de dissolução oral são tipicamente administrados, de modo que o ativo de nicotina seja primeiramente distribuído trans-bucalmente na boca. Regimes úteis podem incluir os que propiciam um nível plasmático no sangue de nicotina controlado desde cerca de 6 ng/ml a cerca de 35 ng/ml. O alívio do anseio mórbido mais rápido pode ser percebido pelo usuário, onde, por exemplo, a composição é configurada para dar uma concentração plasmática de pelo menos cerca de 6 ng/ml, especialmente pelo menos cerca de 12 ng/ml, dentro de cerca de 10 minutos do início da administração, especialmente dentro de cerca de 5 minutos de administração.

[0046]Em uma modalidade, de modo a adquirir alívio do anseio mórbido o indivíduo irá consumir uma unidade de dose do filme de dissolução oral conforme necessário para providenciar alívio de ou para prevenir um anseio mórbido por nicotina. Os filmes da presente invenção são eficazes como um regime NRT sozinhos, quando tomados freqüentemente, de cerca de 2 a cerca de 4 vezes/hora.

## EXEMPLOS

[0047]Sem mais elaboração, acredita-se que o perito na técnica pode, usando a descrição precedente, utilizar a presente invenção em sua total extensão. Os exemplos a seguir, portanto, devem ser construídos como ilustrativos apenas e não como imitação do escopo da presente invenção.

#### Exemplo 1

[0048]Exemplos ilustrativos das formulações de filme para dissolução da presente invenção são a seguir:

[0049]Um filme de camada única é produzido pelo seguinte processo:

. Preparação da solução

(a) Pesar todos os excipientes, exceto Eudragit L100-55 e óleo de nicotina a uma solução aquosa/hidroalcoólica (etanol/água 60/40).

(b) Usar misturador de alta velocidade, dissolver todos os sólidos na solução aquosa/hidro-alcoólica.

(c) aumentar a velocidade da misturadora e adicionar, gradualmente Eudragit L 100-55 em pó para a mistura hidroalcoólica

(d) Continuar a mistura até que o processo de neutralização esteja completo e não seja detectado mais efervescência.

(e) Reduzir a velocidade de mistura e adicionar óleo de nicotina à solução hidroalcoólica de Eudragit.

(f) Tampar os frascos e colocá-los na misturadora giratória por pelo menos duas horas para mistura adicional e desgasificação

. Processo de distribuição

(a) Distribuir a solução a cerca de (10 mil) = 0,254mm a cerca de (20 mil) = 0,508 mm de espessura úmida num revestimento distribuidor de polietileno e secar a cerca de 60° por cerca de 10 minutos.

(b) Uma espessura de filme seco de cerca de 2 a cerca de 4 mil de espessura é obtido e pode ser cortado na matriz em doses unitárias de nicotina de 2 mg.

Exemplo 1. Filme contendo monocamada de nicotina

Ingrediente	% Seco	Peso (mg)
óleo de nicotina	3,33	2,01
Eudragit L100-55	52,25	31,38
Citrato de trietila	26,62	15,96
Hortelã-pimenta intensificador de "frio"	11,15	6,65
Sucralose	2,16	1,33
Bicarbonato de sódio	4,49	2,66
EDTA dissódico	0,02	0,01
Total	100	60,0

Exemplo 2. Filme contendo monocamada de nicotina

Ingrediente	% Seco	Peso (mg)
óleo de nicotina	3,37	2
Eudragit L100-55	50,08	29,7
Citrato de trietila	25,30	15,0
Hortelã-pimenta intensificador de "frio"	10,62	6,3
Sucralose	2,02	1,2
Bicarbonato de sódio	8,60	5,1
Total	100	59,3

[0050] Para produzir um filme de dupla camada, o polímero entérico (Eudragit L100-55), plastificante (citrato de trietila), adoçantes (Megasweet), agente mascarador de sabor (intensificador), agente quelante (EDTGA) agente neutralizador (bicarbonato de sódio) e o ingrediente ativo (óleo de nicotina) são dissolvidos em hidroálcool 60/40(etanol/água) com o pH maior que 4 mas menor que 7 conforme abaixo.

- . Camada polimérica entérica.

(a) Pesar todos os excipientes exceto Eudragit L100-55 e óleo de nicotina em uma solução de hidroalcolica/água (etanol/água 60/40).

(b) Usar misturadora de velocidade alta, dissolver todos os sólidos na solução hidroalcolica/água.

(c) aumentar velocidade da misturadora e adicionar gradualmente, Eudragit L100-55 em pó para a mistura hidroalcolica

(d) Continuar misturando até o processo de neutralização estar completo e não se evidenciar mais efervescência.

(e) Reduzir a velocidade de mistura e adicionar óleo de nicotina para a solução de Eudragit hidroalcolica.

(f) Tampar os vasos e colocá-los numa misturadora giratória por pelo menos duas horas para mistura adicional e desgasificação.

[0051]A segunda solução, ou seja, solução de tamponamento, compreende o agente de alcalinização, porém nenhum polímero formador de filme. A solução de tamponamento contém agente de alcalinização (fosfato dissódico), carga hidrossolúvel (lactose), agente adoçantes (Megasweet), poliglicol (glicerina), agente aromatizante (mentol), Agente espessante (sílica) e agente emulsificante não iônico (polisorbato 80) em água. A camada de tamponamento é preparada como a seguir:

. Camada de tamponamento:

(a) Pesar todos os excipientes exceto sílica em água.

(a) Usar homogeneizador de alta velocidade para homogeneizar a mistura.

(b) Transferir a mistura para um recipiente de mistura a vácuo.

(c) Adicionar sílica para a mistura e misturar a sílica a vácuo para a dispersão.

(d) Transferir a dispersão para um vaso tampado e colocá-lo na misturadora giratória até o uso.

[0052]A solução polimérica é subseqüentemente distribuída num revestimento de distribuição de polietileno a uma espessura úmida de cerca de 2 a cerca de 4 mil = 0,0508 mm a 0,1016 mm, e é seca ao forno, Obtém-se um filme transparente e brilhante após secagem. A camada de tamponamento é subseqüentemente distribuída no topo da camada polimérica e a seguir seca ao forno. O filme deve equilibrar em condição ambiente por um dia ou dois e a seguir pode ser vazado em doses unitárias de nicotina de cerca de 2 mg.

Exemplo 3A - 3H representam filmes em camada dupla

Ingrediente	Ex. 3A	EX. 3B	Ex. 3C	Ex. 3D
	peso (mg)	peso (mg)	peso (mg)	peso(mg)
<i>Camada 1</i>				
óleo de nicotina	2,0	2,0	2,0	2,0
Eudragit L100-55	35,5	34,1	32,7	19,7
Eudragit NE 30	0	0	0	8,6
Polisorbato 80	0	0	0	11,1
Citrato de trietil	10,9	17,1	22,7	0
Hortelã-pimenta de "frio" intenso	6,8	6,6	6,3	4,3
Megasweet L100	4,1	3,9	3,8	2,6
Bicarbonato de sódio	0,7	1,3	2,5	1,7

<i>Camada 2</i>				
Lactose	86,9	83,3	79,7	94,2
Sorbitol	7,6	7,2	6,9	8,2
Fosfato dis-sódico	9,4	9,1	8,7	10,2
Megasweet 100	3,8	3,6	3,5	4,1
Sílica	2,8	2,7	2,6	3,1
Hortelã-pimenta de "frio"intenso	9,4	9,1	8,7	10,1
Peso total	180,0	180,0	180,0	180,0
Ingrediente	Ex. 3E	Ex. 3F	Ex. 3G	Ex. 3H
	% seco	% seco	% seco	% seco
<i>Camada 1</i>				
óleo de nicotina	13,8	13,5	13,5	13,8
Eudragit L100-55	42,4	40,4	40,4	42,2
EDTA sódico	0,2	0,2	0,2	0,2
bicarbonato de sódio	6,5	5,8	5,8	6,5
citrato de trietil	24,3	26,9	26,9	24,3
hortelã-pimenta de "frio"intenso	8,1	9,0	9,0	8,1

Megasweet L100	4,9	4,5	4,5	4,9
Total	100	100	100	100
<i>Camada 2</i>				
Lactose	68,6	68,6	52,8	52,8
Polisorbato 80	0,7	0,7	0,7	0,7
Fosfato dis-sódico	7,1	7,1	7,3	7,3
Megasweet 100	2,9	2,9	2,9	2,9
Metanol	7,1	7,1	7,3	7,3
Sílica	2,2	2,2	2,6	2,6
Sorbitol	0	0	26,4	26,4
Glicerina	11,4	11,4	0	0
Total	100	100	100	100

Exemplo 4 refere-se a um filme de dissolução compreendendo componentes de liberação, tanto rápida quanto controlada

Exemplo 4A: Componente de liberação rápida

Ingrediente	% peso/peso	Função	Amt/dose (mg)
Kollicoat® IR	75,19	Polímero	30,00
KHCO <sub>3</sub>	1,10	Tampão	0,44
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10,18	Tampão	4,06
Glicerina	7,52	Plastificante	3,00
Sucralose	0,75	Adoçante	0,30
Hortelã-pimenta (óleo)	5,26	Aroma	2,10
Água *			120,00 mL

\*Ausente na formulação final

Exemplo 4B: componente de liberação controlada

Ingrediente	%	Função	Amt/dose (mg)
Amido B990	2,00	Polímero	2,00
Amido B760	15,00	Polímero	15,00
Hidroxipropil celu-lose	5,00	polímero	5,00
Bitartarato de nicotina	20,00	Ativo	0,05
Glicerina*	15,00	Plastificante	3,30
PET 8000*	0,20	Plastificante	0,04
Sílica*	15,00	Abrasivo	3,30
Lauril sulfato de sódio*	2,00	Tensoativo	0,44
Sucralose*	0,50	Adoçante	0,11
Hortelã-pimenta (óleo)*	6,00	Aroma	1,32
Mentol (óleo)*	2,00	Aroma	0,44
Água**			100 mL

\* Calculado a % peso/peso do polímero total

\*\* Ausente na formulação final

Exemplo 5 - Um filme de dissolução rápida que providencia um impacto sensorio

Ingrediente	%	Função	Amt/dose (mg)
Copolímero de Enxerto de Álcool polivinílico-propileno glicol	74,39	Polímero	59,31

Bitartarato de nicotina	7,5	Ativo	6,00
Glicerina	7,84	Plastificante	6,27
Sucralose	0,78	Adoçante	0,63
Óleo de hortelã-pimenta	5,49	Aroma	4,39
micro-Intensificadores n° 30692**	4,00	Aroma de impacto sensorial	3,20
Água***			100 mL

[0053]Os filmes dos exemplos 4 e 5 são produzidos pelos meios a seguir: O componente polimérico é adicionado à água desionizada com agitação contínua até que bem misturado. A seguir o ativo de nicotina e todos os componentes opcionais são adicionados e continua-se a agitação até que os componentes estejam completamente dissolvidos na água desionizada - mistura polimérica. A composição resultante é distribuída em qualquer superfície adequada, tal como uma chapa de plástico ou extrusada por qualquer meio conhecido na técnica e seca a fim de remover o volume do conteúdo de água do produto final.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição de filme de dissolução oral **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

- a) um copolímero de poli(ácido metacrílico-etilacrilato);
- b) pelo menos um agente de tamponamento alcalino; e
- c) óleo de nicotina.

2. Composição de filme, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido copolímero de poli(ácido metacrílico-etilacrilato) é pré-neutralizado.

3. Composição de filme, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido agente de tamponamento alcalino é selecionado a partir do grupo consistindo em carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, fosfato dibásico de sódio, fosfato tribásico de sódio, fosfato dibásico de potássio, fosfato tribásico de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, hidróxido de sódio, hidróxido de magnésio, hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio e misturas dos mesmos.

4. Composição de filme, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido agente de tamponamento alcalino e o referido óleo de nicotina são mantidos separadamente dentro do filme antes da administração oral.

5. Composição de filme, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende adicionalmente um plastificante.