



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

(21) **PI 0711997-6 A2**

(22) Data de Depósito: 04/06/2007  
(43) Data da Publicação: 27/12/2011  
(RPI 2138)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 9/00  
A61K 45/06  
A61K 31/00  
A61P 9/12

**(54) Título:** PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, USO DE UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM INDIVÍDUO E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM NO FORMATO DE UMA FOLHA

**(30) Prioridade Unionista:** 16/06/2006 DE 102006027794.5

**(73) Titular(es):** LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG,

**(72) Inventor(es):** FRANK THEOBALD, HANS-RAINER HOFFMANN, RETO BRÄNDLI

**(74) Procurador(es):** Martinez & Kneblewski S/C Ltda.

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2007004938 de 04/06/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/144082de 21/12/2007

**(57) Resumo:** PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, USO DE UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM INDIVÍDUO E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM NO FORMATO DE UMA FOLHA A presente invenção está relacionada a formas de dosagem no formato de uma folha que dissolvem ou desintegram rapidamente em um ambiente aquoso, para a aplicação de combinações de agentes ativos para o tratamento da hipertensão, nas quais as formas de dosagem contêm pelo menos dois agentes ativos que são adequados para o tratamento de hipertensão, e nas quais os agentes anti hipertensivos são selecionados a partir do grupo que engloba bloqueadores de receptores betas, bloqueadores de receptores alfa, antagonistas de cálcio, inibidores de ACE, antagonistas AT1, agentes anti hipertensivos agindo centralmente, vasodilatadores diretos e diuréticos. A presente invenção também está relacionada ao uso de combinações de agentes ativos de acordo com a invenção para a produção de uma forma de dosagem oral para o tratamento de pressão sanguínea alta, a um método para o tratamento terapêutico de hipertensão, e a um método para a produção de uma forma de dosagem no formato de uma folha.



PI0711997-6

"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, USO DE UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM INDIVÍDUO E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM NO FORMATO DE UMA FOLHA"

5                   A presente invenção está relacionada a formas de dosagem no formato de uma folha que dissolvem ou desintegram rapidamente em uma ambiente aquoso, para a aplicação de combinações de agentes ativos para o tratamento da hipertensão.

De acordo com o "Hochdruckliga", a pressão sanguínea  
10 ideal é de 120/80 mmHg. Em contraste, a alta pressão sanguínea (a hipertensão) é considerada como sendo uma elevação patológica da pressão arterial a um valor de pressão sistólico maior do que 140 mmHg e um valor de pressão diastólico maior do que 90 mmHg.

Estudos realizados recentemente descobriram que em  
15 países com um estilo de vida ocidental, a hipertensão é uma doença bastante difundida e que em 90% dos indivíduos que sofrem da mesma, nenhuma razão para os valores de pressão sanguínea elevada pode ser encontrada, algo que faz com que esta hipertensão seja chamada de hipertensão primária ou essencial. Contudo, o  
20 desenvolvimento da hipertensão é promovido por alguns fatores de risco tais como pré-disposição genética, sobre peso, falta de exercício, estresse ou por um alto consumo de sal. A hipertensão primária em um número de casos acima da média, ocorre em associação com outras doenças tais como sobre peso, diabete do  
25 tipo 2, altos valores de lipídeos no sangue, e gota, no qual caso refere-se a uma síndrome metabólica.

Em cerca de 10% dos indivíduos que sofrem de hipertensão, a mesma é um resultado de certas doenças básicas, tais como o estreitamento de artérias renais, doenças renais  
30 crônicas, assim como mudanças no equilíbrio hormonal, ou

medicamentos. Este tipo de hipertensão é chamado de hipertensão secundária.

Na Alemanha mais de 60% dos homens e 40% das mulheres na idade que varia entre 25 a 74 anos sofrem a partir de hipertensão. A partir da idade de 50 anos, quase todo outro membro da população sofre de pressão sanguínea elevada.

Todavia, para o funcionamento do corpo, é de vital importância que a pressão sanguínea seja mantida, constantemente, dentro de uma certa taxa. Se a pressão é muito baixa, os órgãos podem ser inadequadamente supridos com oxigênio e com nutrientes, algo que limita o seu funcionamento e, no pior dos casos, leva a morte seguida de um completo colapso de todos os órgãos.

Por um outro lado, a pressão sanguínea excessivamente alta freqüentemente acarreta em uma arteriosclerose (calcificação arterial), a qual subseqüentemente acarretam em apoplexia, infarto cardíaco, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e perda de visão. Se uma pressão sanguínea elevada não é tratada, o risco destas últimas seqüelas aumenta; todavia, pela normalização da pressão sanguínea, estas seqüelas podem ser evitadas.

Adicionalmente, quando da ocorrência repentina, grandes e fortes aumentos na pressão sanguínea podem levar a uma assim chamada crise de hipertensão, a qual é associada com uma dispnéia severa e com angina peitoral, e deve ser considerada como uma emergência com necessidade de tratamento urgente.

Embora uma alta pressão sanguínea no seu estágio inicial geralmente não demonstra qualquer ou praticamente nenhum sintoma e aqueles afetados se sentem confortáveis, o tratamento é urgentemente necessário por causa da possibilidade de seqüelas sérias posteriormente.

A pressão sanguínea é proximamente ligada à

quantidade total de sangue circulando nos vasos sanguíneos, os quais por sua vez, estão em uma direta correlação com o equilíbrio de água no corpo, o qual é regulado pelo rim. Adicionalmente, o diâmetro dos vasos sanguíneos tem uma influência sobre a pressão sanguínea, de tal maneira que estes fatores devem ser considerados como pontos de partida para uma terapia.

Nos casos de apenas uma leve pressão sanguínea elevada, inicialmente, medidas simples tais como fazer exercícios de uma maneira regular, redução de peso e uma dieta baixa em sódio pode abaixar a pressão.

Se estas medidas não levarem ao sucesso desejado, o controle e o tratamento de alta pressão sanguínea por meio de medicação é necessário, algo que requer uma ingestão de medicamentos em longo prazo e consistente.

Todavia, os estudos acima mencionados também mostraram que apenas 5% dos pacientes sofrendo a partir de pressão sanguínea alta estão recebendo um tratamento otimizado por meio de drogas.

Adicionalmente, os estudos mostraram que o controle otimizado de pressão sanguínea alta em um estágio avançado só pode ser conseguido com uma combinação de dois ou mais agentes ativos, freqüentemente a partir de grupos de agentes ativos diferentes.

Na terapia da hipertensão, preferência é dada a uma forma farmacêutica a qual por um lado melhora a conformidade do paciente e por um outro lado permite uma fácil ingestão durante o ritmo de vida normal de um indivíduo. Para muitos pacientes, uma desvantagem da aplicação normal dos comprimidos é que, freqüentemente, água ou algo similar se faz necessário para engolir os comprimidos. Isto limita a liberdade de movimento do paciente e é algo considerado como uma inconveniência.

Adicionalmente, nas emergências de hipertensão é necessário proporcionar uma terapia rápida e eficaz. A forma de dosagem deveria, portanto, ser adequada para se conseguir uma liberação rápida dos agentes ativos e para assegurar um rápido  
5 início da ação. Por esta razão, a desintegração da forma de dosagem e a liberação dos agentes ativos deveriam ocorrer já no local da aplicação, no caso de formas de dosagem administradas oralmente, por exemplo, já na cavidade bucal.

Adicionalmente, deveria ser possível aplicar as  
10 formas de dosagem de uma maneira simples e direta com o objetivo de facilitar a ingestão no caso de pacientes com dispnéia severa e opressão, ou para permitir a aplicação por meio de uma terceira pessoa, por exemplo, no caso de pacientes desacordados.

Foi portanto o objetivo da presente invenção  
15 proporcionar uma forma farmacêutica que permite a aplicação de combinações de agentes ativos para o tratamento da hipertensão de tal maneira que a mesma permita uma ingestão discreta e fácil sem o uso de meios auxiliares adicionais.

As formas de dosagem comum, conforme as usadas para a  
20 administração de agentes ativos no tratamento da hipertensão, são: comprimidos, cápsulas ou gotas.

Os comprimidos e as cápsulas podem ser facilmente tomados, mas o seu início de ação é, como via de regra, atrasado, e os agentes ativos, quando absorvida via o trato gastrintestinal  
25 são sujeitos ao "efeito de primeira passagem", de tal maneira que altas concentrações iniciais do agente ativo no comprimido ou na cápsula são necessários.

Adicionalmente, como uma regra, algum tipo de líquido é necessário para engolir a forma de dosagem, algo que pode não se  
30 encontrar imediatamente disponível. Adicionalmente, no caso de uma

crise de hipertensão, engolir pode ser algo difícil ou até mesmo impossível, de tal maneira que a aplicação freqüentemente se torna um problema.

Foi descoberto que este objetivo é alcançado por meio de formas de dosagem no formato de uma folha de uma película de polímero hidrofílico que desintegra na cavidade bucal, na qual o tablete contém pelo menos dois agentes ativos que são adequados para o tratamento da hipertensão.

As bases livres ou os sais terapeuticamente ativos dos agentes ativos individuais também são adequados como agentes ativos.

A combinação de agentes ativos na forma de dosagem de acordo com a invenção faz com que seja bastante fácil para o paciente tomar ambos os agentes ativos. A absorção dos agentes ativos via a mucosa bucal, quando comparado a outras formas de dosagem per oral, também permite, por exemplo, as vantagens para os pacientes que tem dificuldade para engolir ou para os pacientes que recusam tomar os comprimidos, poderem ser administrados medicamentos via a rota oral. Adicionalmente, o risco de erros de medicação é reduzido uma vez que o paciente só precisa tomar uma medicação que inclui ambos os agentes ativos. Finalmente, as formas de dosagem de acordo com a presente invenção podem ser empacotadas em um pacote bem discreto de tal maneira que a ingestão é possível, mesmo em locais públicos, de uma maneira análoga como mascar um chiclete de goma de mascar ou de tomar "películas", algo que recentemente virou moda. Conformidade e sucesso terapêutico são portanto melhorados.

Em particular, a combinação de agentes ativos em uma forma de dosagem para o tratamento da hipertensão - na qual anti hipertensivos de classes de agentes ativos diferentes podem ser

combinados - permite vantagens especiais. Assim sendo, por exemplo, um produto farmacêutico potente, de ação rápida para tratar emergências de hipertensão pode facilitar a administração dos vários agentes ativos do tratamento de emergência.

5                   Adicionalmente, uma combinação de um agente ativo pode conter agentes ativos com mecanismos diferentes de ação tendo um efeito de sinergia de tal maneira que como um resultado da diferente atividade fisiológica, é possível dosar menores quantidades dos agentes ativos para o tratamento da hipertensão do  
10 que seria o caso com composições com um simples componente.

                  A administração destas combinações de agentes ativos em formas de dosagem como uma folha (tabletes) não apenas permite uma fácil ingestão mas também uma coordenação exata dos componentes dos agentes ativos, um em relação ao outro, de tal  
15 maneira que dosagens falhas por causa da omissão da ingestão ou por causa de ingestão dupla de apenas um agente ativo, e daí, portanto, uma terapia de hipertensão insuficiente, não ocorra.

                  Com alguns agentes ativos uma vantagem adicional da administração trans mucosa de agentes ativos consiste em uma rota  
20 alternativa evitando a rota gastrintestinal e daí, portanto, evita-se o efeito de "primeira passagem" depois da administração per oral, por exemplo, evita-se o metabolismo de uma porção considerável do agente ativo durante a primeira passagem pelo fígado, de tal maneira que o agente ativo é utilizado de uma  
25 maneira mais efetiva. Com estes agentes ativos, a perda de agente ativo devido ao efeito de primeira passagem pode ser reduzida correspondentemente, algo que leva o paciente a uma melhor conformidade com o tratamento e melhora o seu bem estar por consequência de UDEs reduzidas.

30                   Por causa da fabricação simples e de baixo custo dos

tabletes, é possível proporcionar um grande número de produtos farmacêuticos com diferentes concentrações de agentes ativos. Se o tablete é fabricado com um material laminado, é possível, por exemplo, alterar apenas a espessura da camada de uma camada  
5 contendo um agente ativo, ou alterar a concentração do agente ativo.

Por um outro lado, os produtos farmacêuticos podem ser produzidos, os quais tenham conteúdos diferentes de agentes ativos mas a mesma razão de agente ativo, simplesmente por meio de  
10 um corte da superfície da forma de dosagem em tamanhos diferentes.

Adicionalmente, por causa do seu formato achatado, os tabletes da invenção, os quais contém combinações de agentes ativos, podem ser facilmente transportados, por exemplo em uma carteira, e encontram-se disponíveis imediatamente, mesmo quando  
15 em viagens; os mesmos são fáceis de tomar e os mesmos têm um efeito rápido, ambos para uma terapia de hipertensão e no caso de uma emergência de hipertensão que ocorra repentinamente.

Os polímeros que incham ou que são solúveis em água adequados para a produção destas formas de dosagens que formam uma  
20 película de polímero inchável ou solúvel em água. Os polímeros da matriz da forma de dosagem são selecionados a partir do grupo compreendendo: dextran, polissacarídeos, inclusive os amidos e os derivados de amido, os derivados de celulose, tais como celulose de carbóximetila, celulose de etila ou celulose de propila,  
25 celulose de hidróxipropilametila, celulose de hidróxipropila, celulose de carbóximetila de sódio (por exemplo, Walocel), celulose de metila, celulose de hidróxietila e celulose de hidróxipropilaetila, os álcoois de polivinila, os glicóis de polietileno, os ácidos poliacrílicos, os poliacrilatos, os  
30 polivinilpirrolidonos, os alginatos, os pectins, as gelatinas, o

ácido algínico, colágeno, chitosan, arabinogalactano, galactomanano, Agar Agar, agarose, gomas naturais de carrageenan, tragacanth, dióxido de silicone altamente disperso, bentonita, assim como os derivados dos polímeros hidrofílicos acima  
5 mencionados ou as combinações de dois ou mais destes polímeros. Como uma alternativa, a película de polímero pode ser fabricada de um copolímero enxertado de álcool de polivinila - glicol de polietileno.

A proporção do polímero em uma forma de dosagem de  
10 acordo com a invenção é preferivelmente de 5 a 95% em peso, mais preferivelmente de 15 a 75% em peso, com relação à massa seca da forma de dosagem.

As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção  
15 contêm pelo menos dois agentes ativos que são usados para o tratamento da hipertensão, nas quais também é possível que pelo menos um agente ativo a partir de cada grupo de agentes ativos seja contido na mesma.

Os agentes ativos são selecionados a partir do grupo  
20 de anti hipertensivos compreendendo os bloqueadores de receptores betas, os bloqueadores de receptores alfa, os antagonistas de cálcio, os inibidores de ACE, os antagonistas AT1, os agentes anti hipertensivos que agem centralmente, os vasodilatadores diretos, e os diuréticos.

Em uma realização preferida a preparação farmacêutica  
25 contém pelo menos de dois a cinco, preferivelmente de dois a três, agentes ativos. No caso de uma combinação de agentes ativos com dois agentes ativos, um dos agentes ativos é preferivelmente selecionado a partir do grupo dos diuréticos, e o segundo agente ativo é selecionado a partir do grupo dos bloqueadores de  
30 receptores beta, dos inibidores de ACE, dos antagonistas de cálcio

ou dos antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub>.

Em uma realização preferida da preparação de agentes ativos contendo três agentes ativos do grupo dos anti hipertensivos, o primeiro agente ativo é preferivelmente um diurético, e o segundo e o terceiro agentes ativos da combinação são um bloqueador de receptor beta e um vasodilatador, o referido vasodilatador sendo selecionado a partir do grupo o qual compreende os antagonistas de cálcio, os inibidores de ACE, os bloqueadores de receptores alfa<sub>1</sub> e os vasodilatadores diretos, ou o segundo e o terceiro agente ativo são um inibidor de ACE e um antagonista de cálcio, ou o segundo e o terceiro agente ativo são um anti simpatotônico e um vasodilator.

Em uma realização preferida adicional, as preparações farmacêuticas contêm pelo menos um agente ativo que não pertence ao grupo dos hiper tensivos, por exemplo, um sedativo. Alternativamente, as preparações farmacêuticas podem, similarmente, conter um sal de potássio para compensar a perda do potássio causada pelos diuréticos.

Os diuréticos os quais são usados nas preparações farmacêuticas da presente invenção são selecionados a partir do grupo o qual compreende derivados de xantina, diuréticos osmóticos, inibidores de anidrose carbônica, tiazidos, diuréticos de laço, diuréticos com baixo teor de potássio, antagonistas de aldosterona ou derivados de ciclomidina. Os agentes ativos destes diuréticos são selecionados a partir do grupo compreendendo cafeína, teofilina, teobromina, manita, sorbita, acetazolamido, hidroclorotiazido, tricloromethiazido, butizido, bendroflumetiazido, bemetizido, mefrusido, clortalidona, xipamido, clopamido, indapamido, furosemido, azosemido, bumetanido, piretanido, torasemido, etozolin, ácido etacrinico, clotiazido de

metila, metolazona, politiazido, espironolactona, canrenoato de potássio, triamterena e amilorido, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

5 O conteúdo de agente ativo do diurético na forma de dosagem é entre 0.1 mg a 50 mg, preferivelmente entre 0.5 mg a 20 mg e mais preferivelmente entre 2 mg e 10 mg, por cada dose simples.

Os agentes ativos dos bloqueadores de receptores  
10 betas usados de acordo com a invenção são selecionados a partir do grupo o qual compreende alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, propanolol, nadolol, pindolol, mepindolol, carteolol, carazolol, timolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, bisoprolol, atenolol, acebutolol, celiprolol e  
15 bopindolol, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos. Preferivelmente, bopindolol, bisoprolol e pindolol são usados como bloqueadores de receptores betas.

Os bloqueadores de receptores alfa usados de acordo  
20 com a invenção contém agentes ativos os quais são selecionados a partir do grupo compreendendo: bunazosin, doxazosin, terazosin e urapidil, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

Os agentes ativos dos inibidores de ACE são  
25 selecionados a partir do grupo compreendendo benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril e trandolapril, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos. Preferivelmente, cilazapril,  
30 enalapril, benazepril, perindopril, spirapril e trandolapril são

usados como os inibidores de ACE.

Os antagonistas de cálcio usados nas preparações farmacêuticas da presente invenção são selecionados a partir do grupo o qual compreende antagonistas de cálcio do tipo verapamil, do tipo diltiazem e os dihidropiridinos.

Os agentes ativos dos antagonistas de cálcio são selecionados a partir do grupo compreendendo diltiazem, gallopamil, verapamil, amlodipin, felodipine, isradipin, lacidipine, lercanidipin, nicardipine, nifedipine, nilvadipine, nisoldipine e nitrendipine, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos. Preferivelmente, felodipine, lacidipine, lercanidipin, amlodipin e nicardipine são usados como os antagonistas de cálcio.

Os agentes ativos dos antagonistas  $AT_1$  são selecionados a partir do grupo compreendendo candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan e valsartan, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes.

Os anti simpatotônicos usados nas preparações farmacêuticas da presente invenção são selecionados a partir do grupo o qual compreende clonidina e metiladopa, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

Os agentes ativos usados como vasodilatadores diretos são aqueles selecionados a partir do grupo compreendendo minoxidil e dihidralazina assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

Para aperfeiçoar as propriedades físicas químicas, por exemplo, para reduzir a probabilidade de quebras ou a fragilidade, umedecedores tais como glicerina, glicol de

propileno, sorbitol, manitol, glicol de polietileno, éster de poli glicerol e os similares podem ser adicionados à película.

Em uma realização adicional, os antioxidantes, por exemplo, vitamina C (ácido ascórbico), palmitato de ascorbila, a  
5 vitamina E (acetato de tocoferol), os derivados de ácido hidróxibenzóico podem ser adicionados ao tablete, com o objetivo de estabilizar a película e os agentes ativos. Adicionalmente, os comutadores de íon acídicos e básicos podem ser usados como estabilizadores.

10 Em realizações adicionais, ingredientes adicionais tais como tinturas, pigmentos, sabores, substâncias de sabor naturais e/ ou sintéticas, adoçantes, sistemas abafadores, podem ser adicionados à película. Em particular, os sabores e as substâncias de sabor podem mascarar o gosto ou o cheiro inerente  
15 freqüentemente ruim dos agentes ativos e/ ou dar a forma de dosagem um sabor agradável, de tal maneira que a pré-disposição do paciente para tomar a medicação seja consideravelmente melhorada.

Por um lado, a adição de sistemas abafadores serve para estabilizar a película e os agentes ativos contra influências  
20 externas e durante o armazenamento; por um outro lado, o pH da forma de dosagem pode, portanto, ser ajustado até um valor de pH fisiologicamente aceitável, de tal maneira que a irritação da membrana da mucosa é evitada. Através do uso de um sistema de abafamento, também é possível aperfeiçoar a solubilidade dos  
25 agentes ativos acídicos ou básicos na matriz.

As formas de dosagem de acordo com a invenção são configuradas de tal maneira para serem finas, por exemplo, no formato de um tablete. A espessura da forma de dosagem é preferivelmente 0.1 a 5 mm, mais preferivelmente 0.5 a 1.0 mm. O  
30 limite mais baixo para a espessura da forma de dosagem é de cerca

de 50  $\mu\text{m}$ . A área de superfície da forma de dosagem é entre 0.09  $\text{cm}^2$  e 12  $\text{cm}^2$ , preferivelmente entre 1  $\text{cm}^2$  e 8  $\text{cm}^2$ , e mais preferivelmente entre 3  $\text{cm}^2$  e 6  $\text{cm}^2$ .

Em uma realização adicional, os tabletes da presente  
5 invenção contêm um desintegrante ou um agente temporizador, por exemplo uma mistura de bicarbonato - ácido ou um aerosil, sendo ativado pelo contato com um líquido e acelerando a desintegração do tablete depois da aplicação do mesmo, e daí portanto também acelerando a liberação do agente ativo.

10 Em uma realização preferida, o tablete está presente como uma espuma de tal maneira que a liberação do agente ativo ocorre ainda mais rápido por causa da superfície ampliada. Nesta realização, as cavidades da espuma podem conter um ou mais dos agentes ativos em uma forma líquida.

15 Para aperfeiçoar a absorção dos agentes ativos via a membrana mucosa, os intensificadores de permeação, tais como substâncias a partir do grupo dos álcoois grassos, ácidos grassos, éteres de álcool de polioxietileno grassos, ésteres de ácidos de polioxietileno grassos, ésteres de álcool grasso e ésteres de  
20 ácido grasso, particularmente monolaurato de sorbitan ou ésteres de ácidos grassos de cadeia longa com metila, álcool de etila ou de isopropila, ou ésteres de álcoois grassos com ácido acídico ou ácido lático, ou substâncias tais como DMSO (Sulfóxido de dimetila) e ácido oléico de diethanolamino também podem ser  
25 incorporados na película. A quantidade constituinte destas substâncias é de 0.1 a 25% em peso, preferivelmente de 1 a 10% em wt, em cada um dos casos com relação ao peso total da matriz dos agentes ativos.

Adicionalmente, a composição do tablete pode conter  
30 compostos que atrasam a liberação do agente ativo (por exemplo,

micro encapsulamento). O referido tablete, em uma realização adicional, contém um agente ativo líquido em uma forma micro encapsulada. Este agente ativo líquido pode, por exemplo, ser uma solução alcoólica de nitroglicerina.

5                   Em uma realização adicional, o tablete tem propriedades muco adesivas, de tal maneira que o mesmo adere à membrana da mucosa até que o mesmo seja completamente dissolvido.

                  Em uma outra realização preferida, pelo menos um dos agentes ativos é ligado a um comutador de íons, de tal maneira que  
10 o polímero hidrofílico desintegra rapidamente na cavidade bucal, ao passo que o agente ativo é atrasado ou ocorre quando o pH tenha mudado, por exemplo, no trato gastrintestinal. Desta maneira, os agentes ativos tendo um mecanismo diferente de ação e de absorção podem ser administrados em uma forma de dosagem, na qual pelo  
15 menos um dos agentes ativos de liberação é tanto absorvido no local da aplicação, por exemplo via a membrana da mucosa, ou o mesmo é transportado mais adiante e é absorvido em uma outra localização.

                  O tablete também pode ser fabricado como um material  
20 laminado com camadas diferentes, com os agentes ativos sendo contidos em camadas discretas as quais são espacialmente separadas e diferem, uma a partir da outra, em termos das suas composições. Desta maneira, os agentes ativos podem ser liberados em locais diferentes de ação, mas também com um atraso se os tempos de  
25 desintegração das várias camadas do tablete diferem, um a partir do outro.

                  De uma maneira similar, os agentes ativos podem ser  
arranjados no interior das camadas que desintegram em taxas diferentes de tal maneira que a preparação como um todo, mostra um  
30 efeito de atraso.

Em uma realização adicional, apenas uma das camadas externas pode ser aderida à mucosa para promover a aderência da forma de dosagem sobre a membrana da mucosa e para facilitar a absorção do agente ativo via a membrana da mucosa pelo estabelecimento de um contato direto.

A desintegração da forma de dosagem inventiva em um meio aquoso preferivelmente ocorre na taxa de 1 s a 5 min, mais preferivelmente em uma taxa de 5 s a 1 min, e mais preferivelmente na taxa de 10 s a 30 s.

As formas de dosagem de acordo com a invenção são vantajosamente adequadas para a administração de medicamentos na cavidade bucal ou para a administração retal, vaginal ou intranasal. As formas de dosagem podem ser usadas na medicina humana assim como na medicina veterinária.

Adicionalmente, a presente invenção está relacionada ao uso de uma combinação de agentes ativos de acordo com a invenção para a produção de uma forma de dosagem oral para o tratamento de hipertensão, a referida forma de dosagem sendo preferivelmente formulada como um tablete.

Adicionalmente, a presente invenção está relacionada a um método para o tratamento terapêutico de um indivíduo sofrendo a partir pressão sanguínea alta, a qual administração de uma combinação de agentes ativos, de agentes anti hipertensivos, acima descrita é realizada por meio de uma forma de dosagem aplicável oralmente com uma absorção trans mucosa.

Finalmente a presente invenção também está relacionada a um método para a produção de uma forma de dosagem no formato de uma folha, compreendendo as seguintes etapas:

- preparar uma solução contendo pelo menos um polímero e pelo menos dois dos agentes ativos anti hipertensivos.

- revestir por espalhamento a solução sobre um substrato de revestimento, e

- solidificar a solução revestida por espalhamento por meio da secagem e retirada do solvente.

## Reivindicações

1. Preparação farmacêutica no formato de uma folha à base de polímeros hidrofílicos, a qual desintegra rapidamente uma vez em contato com umidade e a qual é usada para o tratamento de  
5 pressão sanguínea alta, caracterizada pelo fato que a forma de dosagem contém uma combinação de agentes ativos de pelo menos dois agentes ativos os quais são adequados para o tratamento da hipertensão.

2. Preparação farmacêutica de acordo com a  
10 reivindicação 1, caracterizada pelo fato que os agentes ativos são selecionados a partir do grupo de agentes anti hipertensivos o qual compreende os bloqueadores de receptores betas, bloqueadores de receptores alfa, antagonistas de cálcio, inibidores de ACE, antagonistas, AT<sub>1</sub>, agentes anti hipertensivos agindo centralmente,  
15 vasodilatadores diretos e diuréticos.

3. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que um dos agentes ativos é selecionado a partir do grupo dos bloqueadores de receptores beta, e o segundo agente ativo é selecionado a partir  
20 do grupo dos diuréticos.

4. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que um dos agentes ativos é selecionado a partir do grupo dos inibidores de ACE, e o segundo agente ativo é selecionado a partir do grupo dos  
25 diuréticos.

5. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que um dos agentes ativos é selecionado a partir do grupo dos antagonistas de cálcio, e o segundo agente ativo é selecionado a partir do grupo  
30 dos diuréticos.

6. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que um dos agentes ativos é selecionado a partir do grupo dos antagonistas de receptor  $AT_1$ , e o segundo agente ativo é selecionado a partir do grupo dos diuréticos.

7. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 e a reivindicação 2, caracterizada pelo fato que a mesma consiste de uma combinação de três agentes ativos a partir do grupo dos agentes anti hipertensivos.

8. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato que um dos agentes ativos é um bloqueador de receptor beta, o segundo agente ativo é um vasodilatador, e o terceiro agente ativo é um diurético, o referido vasodilatador sendo selecionado a partir do grupo que compreende os antagonistas de cálcio, os inibidores de ACE, os bloqueadores de receptores  $\alpha_1$  e os vasodilatadores diretos.

9. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato que um dos agentes ativos é um inibidor de ACE, o segundo agente ativo é um antagonista de cálcio, e o terceiro agente ativo é um diurético.

10. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato que um dos agentes ativos é um anti simpatotônico, o segundo agente ativo é um vasodilatador, e o terceiro agente ativo é um diurético.

11. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o diurético é selecionado a partir do grupo compreendendo derivados de xantina, diuréticos osmóticos, inibidores de anidrose carbônica, tiazidos, diuréticos de laço, diuréticos com baixo teor de potássio, antagonistas de aldosterona ou derivados de

ciclomidina.

12. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os agentes ativos dos diuréticos são selecionados a partir do grupo compreendendo cafeína, teofilina, teobromina, manita, sorbita, acetazolamido, hidroclorotiazido, tricloromethiazido, butizido, bendroflumetiazido, bemetizido, mefrusido, clortalidona, xipamido, clopamido, indapamido, furosemido, azosemido, bumetanido, piretanido, torasemido, etozolin, ácido etacrinico, clotiazido de metila, metolazona, politiazido, espironolactona, canrenoato de potássio, triamterena e amilorido, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

13. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os agentes ativos dos bloqueadores de receptores betas são selecionados a partir do grupo compreendendo alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, propanolol, nadolol, pindolol, mepindolol, carteolol, carazolol, timolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, bisoprolol, atenolol, acebutolol, celiprolol e bopindolol, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

14. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os agentes ativos dos bloqueadores de receptores alfa são selecionados a partir do grupo compreendendo: bunazosin, doxazosin, terazosin e urapidil, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

15. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer

uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os agentes ativos dos inibidores de ACE são selecionados a partir do grupo compreendendo benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril e trandolapril, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

16. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os antagonistas de cálcio são selecionados a partir do grupo o qual compreende antagonistas de cálcio do tipo verapamil, do tipo diltiazem e os dihidropiridinos.

17. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os agentes ativos dos antagonistas de cálcio são selecionados a partir do grupo compreendendo diltiazem, gallopamil, verapamil, amlodipin, felodipine, isradipin, lacidipine, lercanidipin, nicardipine, nifedipine, nilvadipine, nisoldipine e nitrendipine, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

18. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os agentes ativos dos antagonistas AT<sub>1</sub> são selecionados a partir do grupo compreendendo candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan e valsartan, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes.

19. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os agentes ativos dos anti simpatotônicos são selecionados a partir do grupo o qual compreende clonidina e metiladopa, assim como os

sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

20. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os  
5 agentes ativos dos vasodilatadores diretos são selecionados a partir do grupo compreendendo minoxidil e dihidralazina assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

21. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer  
10 uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico é selecionado a partir do grupo o qual compreende: dextran, polissacarídeos, inclusive os amidos e os derivados de amido, os derivados de celulose, tais como celulose de carbóximetila, celulose de etila ou celulose de propila,  
15 celulose de hidróxipropilametila, celulose de hidróxipropila, celulose de carbóximetila de sódio (por exemplo, Walocel), celulose de metila, celulose de hidróxietila e celulose de hidróxipropilaetila, os álcoois de polivinila, os glicóis de polietileno, os ácidos poliacrílicos, os poliacrilatos, os  
20 polivinilpirrolidonos, os alginatos, os pectins, as gelatinas, o ácido algínico, colágeno, chitosan, arabinogalactano, galactomanano, Agar Agar, agarose, gomas naturais de carrageenan, tragacanth, dióxido de silicone altamente disperso, bentonita, assim como os derivados dos polímeros hidrofílicos acima  
25 mencionados ou as combinações de dois ou mais destes polímeros.

22. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a película de polímero é fabricada com um copolímero enxertado de álcool de polivinila - glicol de polietileno.

30 23. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer

uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém um umedecedor selecionado a partir do grupo o qual compreende glicerina, glicol de propileno, sorbitol, manitol, glicol de polietileno, éster de poli glicerol.

5                   24. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém um antioxidante selecionado a partir do grupo o qual contém vitamina C (ácido ascórbico), palmitato de ascorbila, vitamina E (acetato de tocoferol), e os derivados de ácido  
10 hidróxibenzóico.

                  25. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o agente ativo da preparação é ligado a um comutador de íon ácido ou básico para mascarar o sabor.

15                   26. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém tinturas e/ ou pigmentos.

                  27. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a  
20 preparação contém substâncias de sabor natural e/ ou sintética.

                  28. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém um desintegrante ou um agente temporizador.

                  29. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer  
25 uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o valor do pH da preparação foi ajustado por meio de um sistema abafador.

                  30. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer  
30 uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico desintegra dentro de menos do que 5 min,

preferivelmente dentro de menos do que 3 min, mais preferivelmente dentro de menos do que 1 minuto e ainda mais preferivelmente dentro de menos do que 30 seg, depois da aplicação na cavidade bucal.

5                   31. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico desintegra rapidamente na cavidade bucal ao passo que o agente ativo permanece ligado a um comutador de íon o qual só libera o referido agente ativo quando o mesmo chegar ao  
10                   trato gastrintestinal.

                  32. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os agentes ativos são contidos em camadas discretas as quais são espacialmente separadas, uma a partir da outra, e as quais diferem  
15                   uma a partir da outra em termos da sua composição.

                  33. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação está presente como uma espuma e pelo menos um dos agentes ativos está presente em uma forma líquida dentro das  
20                   cavidades da referida espuma.

                  34. Uso de uma forma de dosagem de acordo com uma ou com mais das reivindicações de 1 a 33, caracterizada pelo fato de ser para administração retal, vaginal ou intranasal dos agentes ativos farmacêuticos em seres humanos e em animais.

25                   35. Uso de uma combinação de agentes ativos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 11, caracterizada pelo fato de ser para a produção de uma forma de dosagem oral de acordo com qualquer uma das reivindicações precedente para o tratamento de hipertensão.

30                   36. Uso de acordo com a reivindicação 35,

caracterizado pelo fato que o produto farmacêutico é formulado como um tablete.

37. Método para o tratamento terapêutico de um indivíduo que sofre a partir de pressão sanguínea alta, 5 caracterizado pelo fato que a administração de uma combinação de agentes ativos de acordo com as reivindicações de 3 a 11, é realizada por meio de uma forma de dosagem oral com absorção trans mucosa.

38. Método para a produção de uma forma de dosagem no 10 formato de uma folha de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 35, caracterizado pelo fato que o método compreende as seguintes etapas:

- preparar uma solução contendo pelo menos um polímero e pelo menos dois dos agentes ativos anti hipertensivos.

15 - revestir por espalhamento a solução sobre um substrato de revestimento, e

- solidificar a solução revestida por espalhamento por meio da secagem e retirada do solvente.

Resumo

"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, USO DE UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM INDIVÍDUO E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM

5 NO FORMATO DE UMA FOLHA"

A presente invenção está relacionada a formas de dosagem no formato de uma folha que dissolvem ou desintegram rapidamente em um ambiente aquoso, para a aplicação de combinações de agentes ativos para o tratamento da hipertensão, nas quais as formas de dosagem contêm pelo menos dois agentes ativos que são adequados para o tratamento de hipertensão, e nas quais os agentes anti hipertensivos são selecionados a partir do grupo que engloba bloqueadores de receptores betas, bloqueadores de receptores alfa, antagonistas de cálcio, inibidores de ACE, antagonistas AT<sub>1</sub>, agentes anti hipertensivos agindo centralmente, vasodilatadores diretos e diuréticos.

A presente invenção também está relacionada ao uso de combinações de agentes ativos de acordo com a invenção para a produção de uma forma de dosagem oral para o tratamento de pressão sanguínea alta, a um método para o tratamento terapêutico de hipertensão, e a um método para a produção de uma forma de dosagem no formato de uma folha.