



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

(21) **PI0711503-2 A2**

(22) Data de Depósito: 04/06/2007
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) Int.Cl.:

A61K 9/00
A61K 31/13
A61K 31/27
A61K 31/34
A61K 31/4015
A61K 31/505
A61K 31/55
A61K 45/06
A61P 25/28

(54) Título: FORMA DE DOSAGEM EM FORMA DE FOLHA PARA UMA PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS E MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM INDIVÍDUO

(30) Prioridade Unionista: 16/06/2006 DE 102006027791.0

(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 EP2007004951 de
04/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/144083 de
21/12/2007

(57) Resumo: FORMA DE DOSAGEM EM FORMA DE FOLHA PARA UMA PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS E MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM INDIVÍDUO A presente invenção refere-se a preparações farmacêuticas no formato de uma folha com base em polímeros hidrofílicos, as quais desintegram rapidamente quando do contato com umidade e as quais são usadas para tratar doenças relacionadas à demência, nas quais a forma de dosagem contém uma combinação de agentes ativos de pelo menos dois agentes ativos os quais são adequados para o tratamento de demência (agentes antidemência) Preferivelmente, os agentes antidemência deveriam ser escolhidos a partir do grupo compreendendo inibidores de acetila colinesterase (inibidores de AChE), antagonistas de NMDA (ácido N-metila-D- asparagínico) Adicionalmente, a invenção está relacionada ao uso de tal combinação de agentes ativos para a produção de um produto farmacêutico oralmente ministrado para o tratamento de doenças tais como o Mal de Alzheimer, assim como para um procedimento para o tratamento sintomático do Mal de Alzheimer por meio de uma ministração oral dos produtos farmacêuticos acima mencionados



PI0711503-2

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

A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem
5 para uma preparação farmacêutica no formato de uma folha à base de
polímeros hidrofílicos, os quais desintegram rapidamente uma vez
em contato com umidade e a qual é usada para o tratamento de
doenças relacionadas à demência, cuja referida forma de dosagem
contém uma combinação de agentes ativos de pelo menos dois agentes
10 ativos, os quais são adequados para o tratamento de demências
(agentes antidemência). Adicionalmente, a invenção está
relacionada ao uso de tal combinação de agentes ativos para a
produção de um produto farmacêutico ministrado oralmente para o
tratamento de doenças relacionadas à demência tal como o Mal de
15 Alzheimer, assim como um método para o tratamento sintomático do
Mal de Alzheimer por meio da ministração oral de um dos produtos
farmacêuticos acima mencionados.

Atualmente na Alemanha cerca de 1.2 milhões de
pessoas sofrem a partir de demência - com uma tendência crescente.
20 A razão para este fato está diretamente ligada ao crescente número
de pessoas idosas e o fato que o risco de ser afetado por demência
aumenta com o aumento da idade. Ao passo que "apenas" uma entre
vinte pessoas em uma idade entre 65 e 69 anos sofre a partir de
demência, entre as pessoas com a idade entre 80 e 90, a proporção
25 das pessoas afetadas é tão alto quanto quase um terço delas.

Conforme é esperado que a proporção de cidadãos
seniores no total da população aumente, nós teremos que enfrentar
um aumento nos casos de demência também. Especialistas antecipam o
dobro do número de casos quando da chegada do ano 2030.

30 Atualmente, o Mal de Alzheimer é a forma de demência

mais comum, com a demência sendo entendida como uma perda de funções cognitivas tal como pensar, memorizar e ligar conteúdos do pensamento, até uma extensão na qual as atividades e as seqüências de atividades na vida cotidiana não podem mais ser realizada
5 independentemente. Neste estágio final a demência também pode se tornar algo fatal.

O Mal de Alzheimer é definido na literatura como uma doença progressiva e degenerativa do CNS (Central Nervous System = Sistema Nervoso central), a qual é associada a danos na memória,
10 na inteligência e no comportamento; a perda de memória pode afetar não apenas as lembranças pessoais mas também ações tão elementares quanto a ingestão de alimentos, a orientação espacial, o vocabulário básico, e fatores similares. Uma das causas deste dano no desempenho da memória é um dano aos neuro transmissores de
15 glutamato e de acetilacolina.

Com o aumento da idade média da população, o Mal de Alzheimer (Morbus Alzheimer), ou Alzheimer para abreviar, assim como ocorre com todas as doenças relacionadas à demência, produz um número crescente de pacientes que requerem tratamento.

20 Uma vez que a doença é uma doença degenerativa e progressiva sem qualquer prospecto de uma cura, o objetivo do tratamento deve ser alcançar uma melhoria, ou pelo menos uma estabilização e um atraso do declínio na capacidade mental. Isto não apenas requer medidas não medicinais tais como um treinamento
25 para a memória, mas também uma terapia medicinal apropriada.

Na demência avançada a terapia, finalmente, foca sua atenção na manutenção da habilidade do paciente para desempenhar suas atividades diárias de vida e também no adiamento da dependência de cuidados e referenciar o paciente a uma clínica de
30 repouso.

Conforme acima explicado, não há no momento agentes eficazes para curar o Mal de Alzheimer, mesmo assim há um número de medicamentos que podem reduzir a velocidade do progresso da doença e trazer a tona uma melhoria dos sintomas.

5 Em particular, há dois grupos de produtos farmacêuticos disponíveis para o tratamento medicinal da demência de Alzheimer que têm uma influência positiva sobre as substâncias mensageiras de glutamato e acetilacolina, as quais danosas na demência. Um desses grupos é o antagonista neuro protetor NMDA
10 (ácido N-metila-D-asparagínico), incluindo, por exemplo, memantina.

A memantina paralisa a assimilação de glutamato nos receptores de NMDA de tal maneira que uma sobre carga permanente de estímulo é reduzida e na condução do estímulo, os sinais podem
15 ser reconhecidos uma outra vez. A morte das células nervosas como um resultado da sobre carga contínua pode desta maneira ser prevenida ou atrasada. Os pacientes se tornam mais ativos mentalmente outra vez e a sua habilidade de desempenhar as atividades diárias de vida aumenta. Melhorias visíveis também
20 podem ser detectadas nos pacientes que já se encontram no estágio de necessitar uma clínica de repouso.

Um grupo adicional de produtos farmacêuticos para o tratamento sintomático do Mal de Alzheimer são os inibidores de AchE (inibidores de acetilacolinesterase), os quais previnem a
25 decomposição do neuro transmissor acetilacolinesterase (AchE) e portanto têm uma influência positiva na condução do sinal no cérebro.

Adicionalmente aos efeitos vantajosos acima mencionados sobre um paciente, uma razão pela qual uma terapia
30 medicinal suficiente tem uma importância particular é o fato que a

mesma pode reduzir dramaticamente o tempo gasto nos cuidados com o paciente e portanto reduzir os custos de cuidados médicos. É portanto possível não apenas economizar nos custos mas também ganhar o tempo que é requerido pela terapia não medicinal.

5 No entanto, na terapia da doença Mal de Alzheimer em particular, e na terapia da demência em geral, os seguintes problemas são freqüentemente encontrados:

10 Devido à falta de habilidade de memória do paciente a conformidade requerida é omitida, isto é, tomar os medicamentos é algo freqüentemente esquecido; algo que por sua vez reduz a habilidade de memória do paciente ainda mais, algo que por sua vez acarreta numa redução adicional de tomar os medicamentos necessários. Em casos extremos, o paciente "desaprende" a engolir as formas de dosagem oral de tal maneira que estes pacientes não
15 são mais acessíveis a uma terapia de forma oral. Na terapia oral, a checagem se o paciente tomou na verdade a medicação (comprimido não engolido, esquecimento de engolir, etc...) freqüentemente apresenta problemas.

20 Adicionalmente, a terapia se torna mais difícil pelo fato que não apenas um medicamento precisa ser tomado, mas freqüentemente uma combinação de medicamentos diferentes é usada. No entanto, cada medicamento adicional aumenta o risco de esquecer ou de omitir tomar estes medicamentos assim como os outros, pois, freqüentemente, os outros medicamentos requeridos, para os
25 pacientes que são, via de regra, idosos, precisam ser tomados. Ainda mais, ao longo do crescente número de comprimidos que precisam ser tomados, a relutância de tomá-los em vários casos também aumenta de tal maneira que a conformidade com o tratamento por parte do paciente é reduzida.

30 A tarefa assumida pela invenção foi, portanto,

proporcionar preparações farmacêuticas por meio das quais é possível realizar uma terapia de combinação para o tratamento sintomático do Mal de Alzheimer de uma maneira simples e segura e por meio da qual é possível prevenir ou reduzir as desvantagens
5 acima mencionadas. Uma tarefa adicional assumida pela invenção foi de indicar métodos para a terapia de combinação medicinal de doenças relacionadas à demência.

As formas de dosagem comuns para a ministração de agentes ativos em uma terapia são os comprimidos e as cápsulas.

10 Os comprimidos ou as cápsulas são fáceis de tomar, mas as mesmas tornam mais difícil a checagem se realmente foram tomadas ou não, e os agentes ativos, quando são absorvidas vias o trato gastrointestinal, é sujeito ao "efeito de primeira passagem", assim sendo necessitando altas concentrações iniciais do agente
15 ativo no comprimido ou na cápsula com o objetivo de alcançar os efeitos terapêuticos desejados.

Adicionalmente, é do conhecimento o uso de tabletes bucais ou sublinguais para liberar o agente ativo na cavidade bucal de tal maneira que o mesmo pode ser absorvido diretamente
20 via a mucosa bucal.

A desvantagem de tais tabletes é uma sensação bucal freqüentemente desagradável e, devido a sua forma compacta, apenas uma lenta desintegração dos tabletes e, como uma consequência de tal fator, uma lenta liberação dos agentes ativos. Adicionalmente,
25 nos pacientes que desaprenderam como engolir ou que são altamente confusos, há o risco de "engasgar" quando os comprimidos ou as cápsulas estão sendo ministrados.

A tarefa da presente invenção está resolvida pelo fato que pelo menos dois agentes ativos que pertencem ao grupo de
30 agentes antidemência são contidos em uma película de polímero

hidrofílico, a qual desintegra rapidamente depois da aplicação na cavidade bucal. Preferivelmente, um agente ativo contido na referida película de polímero hidrofílico é um inibidor de acetilacolinesterase (inibidor de AchE) e o segundo agente ativo é
5 um antagonista de NMDA (antagonista de ácido N-metila-asparagínico).

O sucesso da terapia melhorada de uma combinação de agentes ativos no tratamento de demências é devido ao fato que agentes ativos diferentes são eficazes via mecanismos diferentes
10 de ação, ao passo que os efeitos positivos sobre a habilidade de memória complementam ou potencializam, um ao outro.

As doses dos agentes ativos individuais podem assim ser reduzida ou o seu efeito intensificado, conforme for o caso.

Mesmo onde os agentes ativos são combinados, uma
15 ingestão consistente e uma boa conformidade do medicamento são pré-requisitos para assegurar uma eficácia otimizada.

A ministração dessas combinações de agentes ativos nas formas de dosagem no formato de uma folha (tabletes) não apenas assegura uma fácil ingestão mas também a adaptação exata
20 dos componentes dos agentes ativos, uns aos outros, de tal maneira que falsas dosagens por causa do fator que a ingestão foi esquecida ou por causa de uma ingestão dupla de apenas um agente ativo, algo que é um problema particularmente no que diz respeito a pacientes dementes, e conseqüentemente uma terapia insuficiente,
25 não ocorre.

Por meio da forma de dosagem aplicada oralmente na forma de um tablete fabricado com um polímero hidrofílico que desintegra rapidamente, a ingestão dos medicamentos pelo paciente é garantida uma vez que o tablete desintegra imediatamente na
30 boca, de tal maneira que a ministração e a supervisão da ingestão

é tornada mais fácil para os funcionários da clínica de repouso. Adicionalmente, a forma de dosagem da invenção já contém uma combinação de agentes ativos adaptada à terapia, de tal maneira que a ministração dos medicamentos deve ser supervisionada apenas
5 uma vez.

Para os pacientes que são, eles próprios, responsáveis pela sua medicação, o tablete compreendendo uma combinação de agentes ativos facilita, consideravelmente, a ingestão de tal maneira que a ingestão consistente necessária de
10 acordo com um planejamento de ingestão, é garantida. Ambas a conformidade e o sucesso da terapia são melhorados e o risco de aplicações falsas é minimizado.

A absorção, pelo menos parcial, dos agentes ativos via a mucosa bucal, quando comparada a outras formas de dosagem
15 per oral, oferece as vantagens adicionais que também para os pacientes que têm dificuldade para engolir ou os pacientes que recusam tomar os comprimidos, ou os pacientes que por causa da demência desaprenderam a engolir, podem ser ministrados com o medicamento via a rota oral.

Adicionalmente, como um resultado da ministração
20 parenteral, por exemplo, a absorção direta do agente ativo via a membrana da mucosa, os agentes ativos não são sujeitos ao efeito de primeira passagem. Uma vez que desta maneira nenhum agente ativo é metabolizado antes do mesmo atingir o seu local de ação, a
25 dose inicial pode ser mantida a mais baixa possível. Adicionalmente, flutuações na concentração do agente ativo devido a uma absorção incompleta ou atrasado, e atraso no início da ação dependendo quantidade de alimento previamente ingerido, são supressas ou minimizadas. Daí, portanto, o paciente pode ser
30 estabilizado de uma maneira mais confiável, e a necessidade de

tomar o medicamento com o estômago vazio, por exemplo, pode ser ignorada.

Adicionalmente, uma simples combinação de agentes ativos pode conter agentes ativos com mecanismos de ação diferentes tendo um efeito de sinergia de tal maneira que como um resultado da diferente atividade fisiológica e do tratamento de sintomas diferentes de demência, quantidades mais baixas de agentes ativos podem ser dosadas daquelas que seriam o caso com composições com apenas um simples componente. Um efeito acumulativo positivo deste tipo é conhecido por ocorrer com combinações de agentes ativos de memantina com um inibidor de AChE.

Nas formas de dosagem de acordo com a presente invenção, combinações de diferentes inibidores de AchE, nootrópicos e antagonistas de NMDA são usados, também sendo possível usar vários agentes ativos de um grupo no produto farmacêutico de acordo com a invenção.

Os tabletes podem conter até cinco, preferivelmente até 3, e mais preferivelmente dois agentes ativos com pelo menos um desses agentes ativos sendo um inibidor de AchE, um antagonista de NMDA ou um nootrópico.

Pela variação da razão dos agentes ativos, um para o outro, é possível adaptar as dosagens as respectivas necessidades e formas de tratamento. Se a condição mental de um paciente muda, ele ou ela pode ser facilmente estabilizado com uma forma de dosagem com uma combinação de agentes ativos alterada, algo que é, como via de regra, uma combinação com uma concentração de agente ativo mais alta.

Por causa da fabricação simples e de baixo custo dos tabletes, é possível proporcionar um grande número de medicamentos

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 contendo um agente ativo, ou alterar a concentração do
5 agente ativo.

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

10 Adicionalmente, por causa do seu formato achatado, os tablets 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 em viagens; os mesmos são fáceis de tomar e os mesmos têm um
15 efeito rápido, algo que facilita a ingestão regular para o paciente mesmo se ele estiver em um estado de mobilidade.

Os agentes antidemência adequados para o uso em uma combinação de tablets compreendem os inibidores de AchE, os antagonistas de NMDA e os nootrópicos.

20 Em uma realização preferida, a combinação de agentes ativos consiste de pelo menos dois agentes ativos, selecionados a partir do grupo o qual compreende os inibidores de AchE, os antagonistas de NMDA e os nootrópicos.

Os inibidores de AchE adequados no que diz respeito a
25 isto são rivastigmina, galantamina e donezepil, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis destes agentes ativos. Como um antagonista de NMDA, mentamina pode ser usado. O grupo de nootrópicos que é usado de acordo com a presente invenção inclui piracetam e naftidrofurila.

30 Em adição, a preparação pode conter agentes ativos

adicionais que são classificados com os vasodilatadores, com os antagonistas de cálcio e com agentes estimulantes da corrente sanguínea em geral.

Também adequadas para a terapia de doenças
5 relacionadas a demência são as formas de dosagem no formato de
folha adicionais contendo pelo menos um agente ativo selecionado a
partir do grupo que compreende nimodipina, dihidroergotoxina,
piracetam, pentoxifilina, naftidrofurila, e os extratos de Ginkgo
biloba, assim como os sais farmaceuticamente aceitáveis destes
10 agentes ativos. Preferivelmente, um destes agentes ativos é
combinado com um inibidor de AchE e/ ou um antagonista de NMDA.

O conteúdo total de agente ativo dos tabletes é entre
5% e 50%, preferivelmente entre 10% e 30%, e mais preferivelmente
entre 15% e 25%, com relação ao peso total do tablete.

15 A razão dos agentes ativos, um para o outro, pode ser
variada livremente e depende da potência do agente ativo e do
efeito desejado e da dosagem requerida.

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
derivativos de amido, os derivativos de celulose, tais como
celulose de carbóximetila, celulose de etila ou celulose de
25 propila, celulose de hidroxipropilametila, celulose de
hidroxipropila, celulose de carbóximetila de sódio (por exemplo,
Walocel), celulose de metila, celulose de hidroxietila e celulose
de hidroxipropilaetila, os álcoois de polivinila, os glicóis de
polietileno, os ácidos poliacrílicos, os poliacrilatos, os
30 polivinilpirrolidonos, os alginatos, os pectins, as gelatinas, o

ácido alginico, 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 wt., mais preferivelmente de 15 a 75% em wt., com relação à massa seca da forma de dosagem.

Para aperfeiçoar as propriedades físicas químicas, por exemplo, para reduzir a probabilidade de quebras ou
15 quebradiças, 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
20 vitamina E (acetato de tocoferol), os derivados de ácido hidroxibenzóico 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.

Em realizações adicionais, ingredientes adicionais
25 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
30 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. Para mascarar o sabor, também é possível para o(s) agente(s) ativo(s) de a preparação ser ligado a um comutador de íon ácido
5 ou básico.

Por um lado, a adição de sistemas abafadores serve para estabilizar a película e os agentes ativos contra influências externas e durante o armazenamento; por um outro lado, o pH da forma de dosagem pode, portanto, ser ajustado até um valor de pH
10 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 agentes ativos ácidos ou básicos na matriz.

As formas de dosagem de acordo com a invenção são
15 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 limite mais baixo para a espessura da forma de dosagem é de cerca de 50 μ m. A área de superfície da forma de dosagem é entre 0.09
20 cm^2 e 12 cm^2 , preferivelmente entre 1 cm^2 e 8 cm^2 , e mais preferivelmente entre 3 cm^2 e 6 cm^2 .

Em uma realização adicional, os tabletes da presente invenção contêm um desintegrante ou um agente temporizador, por exemplo uma mistura de bicarbonato - ácido ou um aerosil, sendo
25 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.

Em uma outra realização preferida, o tablete está presente como uma espuma de tal maneira que a liberação do agente
30 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.

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 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 láctico, ou substâncias tais como DMSO (Sulfóxido de dimetila) e ácido oléico de diethanolamino também podem ser incorporados na película. A quantidade constituinte destas substâncias é de 0.1 a 25% em wt., 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 compostos que atrasam a liberação do agente ativo (por exemplo, micro encapsulamento). 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. Adicionalmente, esta realização torna mais fácil supervisionar a ministração do medicamento uma vez que o tablete, o qual adere à membrana da mucosa, não pode ser cuspid.

Em uma outra realização preferida, pelo menos um dos agentes ativos é ligado a um comutador de íons, de tal maneira que 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 ministrados em uma forma de dosagem, na qual pelo 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.

5 O tablete também pode ser fabricado como um material 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
10 diferentes de ação, mas também com um atraso se os tempos de 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
15 diferentes de tal maneira que a preparação como um todo, mostra um 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
20 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
25 na taxa de 10 s a 30 s.

As formas de dosagem de acordo com a invenção são vantajosamente adequadas para a ministração de medicamentos na cavidade bucal ou para a ministração retal, vaginal ou intranasal.

Adicionalmente, a presente invenção está relacionada
30 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 doenças relacionadas à demência, 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 de demência, a qual ministração de uma combinação de agentes ativos, de agentes antidemência, acima descrita é realizada por meio de uma forma de dosagem aplicável oralmente com pelo menos a absorção parcial trans mucosa de pelo menos um agente ativo.

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 a partir do grupo de drogas antidemência;

- 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. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica, à base de polímeros hidrofílicos, a qual se desintegra rapidamente quando em contato com umidade e a qual é usada para tratar doenças relacionadas à demência, caracterizada pelo fato que a forma de dosagem contém uma combinação de agentes ativos a qual é adequada para o tratamento de demências, e a qual a referida preparação contém pelo menos um agente ativo adicional para tratar a demência, o qual é selecionado a partir do grupo dos vasodilatadores, antagonistas de cálcio e agentes estimulantes da corrente sanguínea.

2. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato que os agentes ativos são selecionados a partir do grupo que compreende: inibidores de acetilcolinesterase (inibidores de AChE), antagonistas de NMDA (ácido N-metila-D-asparagínico) e nootrópicos.

3. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que pelo menos um dos agentes ativos é um inibidor de AChE e/ ou pelo menos um dos agentes ativos é um antagonista de NMDA.

4. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o inibidor de AChE é selecionado a partir do grupo o qual compreende: rivastigmina, galantamina e donezepil, assim como os sais farmacêuticamente aceitáveis destes agentes ativos.

5. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das

reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o antagonista de NMDA é memantina.

6. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o nootrópico é piracetam ou naftidrofurila.

7. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a
10 preparação contém pelo menos um agente ativo selecionado a partir do grupo o qual compreende nimodipina, dihidroergotoxina, pentoxifilina, naftidrofurila, extratos de Ginkgo biloba assim como os sais farmaceuticamente aceitáveis destes agentes ativos.

8. Forma de dosagem em forma de folha para uma
15 preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico é selecionado a partir do grupo o qual compreende: dextran, poli sacarídeos, inclusive os amidos e os derivados de amido, os derivados de celulose, tais como
20 celulose de carbóximetila, celulose de etila ou celulose de propila, celulose de hidroxipropilametila, celulose de hidroxipropila, celulose de carbóximetila de sódio (por exemplo, Walocel), celulose de metila, celulose de hidroxietila e celulose de hidroxipropilaetila, os álcoois de polivinila, os glicóis de
25 polietileno, os ácidos poliacrílicos, os poliacrilatos, os 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,
30 assim como os derivados dos polímeros hidrofílicos acima

mencionados ou as combinações de dois ou mais destes polímeros.

9. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a
5 película de polímero é fabricada de um copolímero enxertado de álcool de polivinila - glicol de polietileno.

10. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a
10 preparação contém um umedecedor selecionado a partir do grupo o qual compreende: glicerina, glicol de propileno, sorbitol, manitol, glicol de polietileno, e éster de poli glicerol.

11. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém um antioxidante selecionado a partir do grupo o qual compreende: vitamina C (ácido ascórbico), palmitato de ascorbila, a vitamina E (acetato de tocoferol), os derivados de ácido hidroxibenzóico.

20 12. Forma de dosagem em forma de folha para uma 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.

25 13. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém tinturas e/ ou pigmentos.

30 14. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das

reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém substâncias de sabor naturais e/ou sintéticas.

15. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém um desintegrante ou um agente temporizador.

16. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o valor
10 do pH da preparação foi ajustado por meio de um sistema abafador.

17. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico desintegra dentro de menos do que 5 minutos,
15 preferivelmente dentro de menos do que 3 minutos, mais preferivelmente dentro de menos do que 1 minuto e ainda mais preferivelmente dentro de menos do que 30 segundos, depois da aplicação na cavidade bucal.

18. Forma de dosagem em forma de folha para uma
20 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 libera o referido agente ativo apenas no trato
25 gastrintestinal.

19. Forma de dosagem em forma de folha para uma 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
30 espacialmente separadas, umas a partir das outras, e as quais

diferem, umas a partir das outras, em termos das suas composições.

20. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a
5 preparação encontra-se presente como uma espuma e pelo menos um dos agentes ativos encontra-se presente em uma forma líquida no interior das cavidades da referida espuma.

21. Uso de uma combinação de agentes ativos conforme descrito nas reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de
10 ser para a produção de um produto farmacêutico ministrado oralmente na forma de um tablete para o tratamento de doenças relacionadas à demência.

22. Método para o tratamento terapêutico de um indivíduo sofrendo a partir de demência, caracterizado pelo fato
15 que ao indivíduo é ministrada uma combinação de agentes ativos conforme definido nas reivindicações de 1 a 7, pela rota oral.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato que a ministração da combinação de agentes ativos é realizada por meio de um tablete que desintegra
20 rapidamente, o qual contém a referida combinação.

Resumo

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

5 A presente invenção refere-se a preparações farmacêuticas no formato de uma folha com base em polímeros hidrofílicos, as quais desintegram rapidamente quando do contato com umidade e as quais são usadas para tratar doenças relacionadas à demência, nas quais a forma de dosagem contém uma combinação de
10 agentes ativos de pelo menos dois agentes ativos os quais são adequados para o tratamento de demência (agentes antidemência). Preferivelmente, os agentes antidemência deveriam ser escolhidos a partir do grupo compreendendo inibidores de acetila colinesterase (inibidores de AChE), antagonistas de NMDA (ácido N-metila-D-
15 asparagínico). Adicionalmente, a invenção está relacionada ao uso de tal combinação de agentes ativos para a produção de um produto farmacêutico oralmente ministrado para o tratamento de doenças tais como o Mal de Alzheimer, assim como para um procedimento para o tratamento sintomático do Mal de Alzheimer por meio de uma
20 ministração oral dos produtos farmacêuticos acima mencionados.