



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

(21) PI 0808475-0 A2



* B R P I 0 8 0 8 4 7 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 26/02/2008
(43) Data da Publicação: 15/07/2014
(RPI 2271)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/70

(54) Título: PREPARAÇÃO DE PELÍCULA DE
DISSOLUÇÃO/DESINTEGRAÇÃO RÁPIDA TENDO
PROPORÇÃO ELEVADA DE ATIVOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 05/03/2007 US 11/714,007

(73) Titular(es): Mcneil-PPC, INC.

(72) Inventor(es): Charlene Ng, Josh Ghaim, Seema Mody

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2008002462 de
26/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/108940de
12/09/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PREPARAÇÃO DE PELÍCULA DE DISSOLUÇÃO/DESINTEGRAÇÃO RÁPIDA TENDO PROPORÇÃO ELEVADA DE ATIVOS"**.

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se de uma forma geral às preparações de película, e mais particularmente, a uma preparação de película de dissolução rápida ou desintegração rápida tendo uma proporção elevada (isto é, pelo menos 40%) de ingrediente ativo e métodos relacionados para a sua preparação.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

 Várias películas dissolvíveis são disponíveis para a liberação de agentes ativos tais como produtos farmacêuticos, suplementos nutricionais (por exemplo, vitaminas e minerais), e agentes cosméticos (por exemplo, branqueadores de dente, refrescantes bucais, etc.). Frequentemente, tais
15 películas são adaptadas para a administração oral e destinadas a dissolver ou desintegrar rapidamente dentro da cavidade oral. Outras películas são adaptadas para administração tópica.

 Uma deficiência das preparações de película conhecidas é a dosagem relativamente baixa de ingredientes ativos que podem ser incluídos
20 na película. De modo a alcançar a flexibilidade, resistência, integridade e facilidade de manipulação desejadas, os polímeros de formação de película tipicamente compreendem a maioria do peso de uma película seca, com outros ingredientes (por exemplo, plastificantes, flavorizantes, colorantes, etc.) também compreendendo uma proporção substancial da película seca. Isto
25 deixa uma proporção relativamente pequena da película seca disponível para o(s) agente(s) ativo(s). Assim, a administração de uma dosagem elevada de um agente ativo pode requerer o uso de uma película inaceitavelmente grande ou a administração de múltiplas dosagens menores do agente ativo em uma película de tamanho-padrão.

30 Uma deficiência adicional das preparações de película conhecidas é a incompatibilidade das altas dosagens de muitos agentes ativos e polímeros de formação de película comuns. Em alguns casos, isto é devido,

em parte, à deficiência acima, isto é, uma proporção relativamente elevada de polímero de formação de película é necessária para produzir uma preparação de película tendo a integridade, resistência e flexibilidade desejadas. Em outros casos, a incompatibilidade das altas dosagens de agentes ativos e polímeros de formação de película pode ser devida a uma incompatibilidade química real. Como um resultado destas deficiências, as preparações de película não têm sido uma forma viável de administração de alguns agentes ativos, particularmente onde uma dosagem relativamente elevada do agente ativo for requerida.

Por exemplo, a Patente U.S. nº 6.709.671 de Zerbe *et al.* descreve uma película solúvel em água para a administração oral que compreende um polímero solúvel em água, um tensoativo, e um agente ativo, em que o polímero compreende entre 20% e 75% e o agente ativo compreende de 0,01% a 20% do peso da película seca. Uma tal película não é adequada para a administração de uma alta dosagem (por exemplo, 50 mg) de um ingrediente ativo, visto que a película necessitaria pesar 250 mg de modo a conter 50 mg do ingrediente ativo, mesmo se o ingrediente ativo compreendesse 20% do peso seco da película. Uma tal película seria muito grande e inadequada para a administração oral ou administração tópica rotineira ou distinta.

A patente U.S. nº 6.906.043 de Awamura *et al.* reivindica descrever uma preparação de película rapidamente solúvel que compreende um fármaco, um polímero e um sacarídeo, em que o fármaco compreende de 0,01% a 50% e o polímero compreende entre 20% e 90% da preparação, em peso. No entanto, em todos os exemplos de preparações de película fornecidos, o fármaco (nilvadipina, indometacina ou hidrobrometo de fenoterol) de modo algum compreende mais do que 20% do peso da película seca e os polímeros usados sempre compreendem pelo menos 58% do peso da película seca, e geralmente compreendem mais do que 75% de seu peso.

A publicação do pedido de patente U.S. nº 20050186257 de Manegold *et al.* descreve um método para a fabricação de uma película dissolúvel compreendendo pelo menos cerca de 18% de um ingrediente ativo

tendo uma solubilidade em água de menos do que cerca de 1 g/4 ml (por exemplo, cafeína). No entanto, em nenhum dos exemplos fornecidos o ingrediente ativo compreende mais do que cerca de 20% do peso seco da película.

5 Nessa medida, existe uma necessidade para uma preparação de película de dissolução rápida ou desintegração rápida adequada para administração oral ou tópica que compreende uma proporção elevada de agente ativo, tal que a preparação de película forneça uma dosagem relativamente elevada de agente ativo.

10 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

 A invenção fornece uma preparação de película de dissolução rápida ou desintegração rápida tendo uma alta proporção (isto é, pelo menos cerca de 40%) de agente(s) ativo(s) e métodos relacionados para a sua preparação. Em uma modalidade, o agente ativo é um produto farmacêutico e a
15 película compreende entre cerca de 10% e cerca de 40% de pululano como um polímero solúvel em água primário ou exclusivo.

 Um primeiro aspecto da invenção fornece uma película de dissolução rápida ou desintegração rápida compreendendo: um agente ativo que compreende pelo menos cerca de 40% da película, em peso; pelo menos
20 um polímero solúvel em água que compreende entre cerca de 10% e cerca de 40% da película, em peso, em que o agente ativo é um sólido fracamente solúvel em água na temperatura ambiente.

 Um segundo aspecto da invenção fornece uma película de dissolução rápida ou desintegração rápida compreendendo: um agente ativo
25 que compreende pelo menos cerca de 40% da película, em peso; e pululano como um polímero solúvel em água exclusivo ou primário que compreende entre cerca de 10% e cerca de 40% da película, em peso, em que o agente ativo é um sólido fracamente solúvel em água na temperatura ambiente.

 Um terceiro aspecto da invenção fornece um método para a preparação de uma película de dissolução rápida ou desintegração rápida que
30 compreende uma dose elevada de agente ativo, o método compreendendo: dissolver em uma quantidade de água uma quantidade de pelo menos um

polímero solúvel em água que compreende entre cerca de 10% e cerca de 40% da película seca, em peso; adicionar à solução resultante uma quantidade de pelo menos um agente ativo que compreende pelo menos cerca de 40%, opcionalmente cerca de 50%, ou opcionalmente cerca de 60% da película seca, em peso; moldar a suspensão resultante em um substrato de sustentação; e secar a suspensão moldada para formar uma película.

Os aspectos ilustrativos da presente invenção são designados para solucionar os problemas aqui descritos e outros problemas não debatidos, que são detectáveis por um artífice versado.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As composições da presente invenção podem compreender, consistir ou consistir essencialmente nos elementos essenciais e limitações da invenção aqui descrita, também qualquer um dos ingredientes, componentes ou limitações adicionais ou opcionais aqui descritos.

15 Todas as porcentagens, partes e relações são baseadas no peso total da composição de película seca da presente invenção, a não ser que de outra maneira especificada. Todos tais pesos quando eles pertencem aos ingredientes listados, baseiam-se no peso seco da composição, a não ser que de outra maneira especificada.

20 O termo "seguro e eficaz" como aqui usado significa uma quantidade de um composto ou composição tal como um ativo tópico ou de sistema suficiente para significativamente induzir um benefício positivo, por exemplo, um branqueamento de dentes, benefício antimicrobiano e/ou analgésico, incluindo independentemente os benefícios aqui descritos, mas baixo
25 o suficiente para evitar efeitos colaterais graves, isto é, fornecer um benefício razoável em relação ao risco, dentro do escopo do julgamento seguro do artífice versado.

Como indicado acima, a invenção fornece uma preparação de película de dissolução rápida ou desintegração rápida tendo uma proporção
30 elevada (isto é, pelo menos cerca de 40%, ou opcionalmente pelo menos cerca de 50%, ou opcionalmente pelo menos 60% ou opcionalmente pelo menos 70% da película seca, em peso) do ingrediente ativo tal que o ingre-

diente ativo permaneça seguro e eficaz.

Opcionalmente, as películas da presente invenção são películas finas. Como aqui usado, o termo "fina" significa uma espessura de película de cerca de 25 μm a cerca de 250 μm , opcionalmente de cerca de 40 μm a
5 cerca de 200 μm ou opcionalmente de cerca de 80 μm a cerca de 180 μm .

Como aqui usado, os termos "ativo", "agente ativo" e "ingrediente ativo" são usados intercambialmente e destinam-se a referir uma substância destinada a ser liberada, a substância sendo capaz de transmitir uma ação ou efeito desejado. Tais substâncias incluem, mas não são limitados a
10 eles, produtos farmacêuticos, fármacos, fármacos, agentes terapêuticos, agentes de diagnóstico, agentes cosméticos, suplementos nutricionais e misturas dos mesmos. Mais especificamente, sem limitar o escopo da invenção, tais substâncias incluem analgésicos, ingredientes de tosse e resfriado, anti-inflamatórios, antibióticos, sedativos, estimulantes, anti-istaminas, antialer-
15 gênicos, diuréticos, expectorantes, hormônios, antipsicóticos, narcóticos e misturas dos mesmos.

Os termos "ativo", "agente ativo" e "ingrediente ativo" incluem as formas não-modificadas ou formas separadamente processadas do ativo (tais como formas encapsuladas ou granuladas). As formas encapsuladas
20 e/ou granuladas são geralmente usadas para fornecer características de liberação especial antes da preparação da película. As características de liberação especial podem incluir, mas não são limitados a eles, propriedades de mascaramento de sabor, liberação controlada, ou liberação direcionada (por exemplo, liberação direcionada na última parte do trato intestinal) ou uma
25 combinação destas propriedades.

Como aqui usado, o termo "mascaramento de sabor" significa uma redução perceptível de um sabor indesejável que deve de outra maneira estar presente.

Os agentes de mascaramento de sabor adequados incluem, mas não são limitados a eles, bicarbonato de sódio; resinas de troca de íons
30 tais como aquelas descritas na US 7.067.116 de Bess *et al.*, aqui incorporada por referência em sua totalidade; ciclodextrinas capazes de formar com-

postos de inclusão tais como aqueles descritos na US 6.942.848 de Nelson *et al.*, aqui incorporada por referência em sua totalidade; substâncias adsorventes tais como os silicatos descritos na US 4.753.800 de Mozda e US 5.622.980 de Caldwell *et al.*, ambas das quais são aqui incorporadas por referência em sua totalidade; e misturas dos mesmos. Os agentes de mascaramento de sabor úteis também são descritos nas US 4.851.226 de Julian *et al.*; US 5.405.617 de Gowan *et al.*; e US 4.7864.375 de Paradissis (juntamente com as US 3.037.911 de Stoye *et al.*; e US 3.080.292, 3.080.293 e 3.379.994 de Koff), todas as patentes aqui listadas são incorporadas por referência em sua totalidade.

Como aqui usados, os termos "liberação sustentada", "liberação direcionada" e "liberação controlada" se referem aos sistemas ou formulações de liberação para a liberação de ativos orais, caracterizados, por exemplo, pela cobertura ou encapsulação completa ou parcial do ingrediente ativo com um revestimento usado para controlar a taxa e/ou local da liberação dos ingredientes ativos da formulação oral.

A liberação direcionada do ativo no intestino delgado é alcançada pelo revestimento do ativo com um material impermeável ou substancialmente impermeável ao ambiente ácido do estômago, que possui um pH de cerca de 2 a 3, todavia solúvel no ambiente mais neutro (isto é, pH maior do que cerca de 5) do duodeno e intestino delgado. A liberação controlada impede o ingrediente ativo de ser degradado devido à exposição ao ambiente altamente ácido do estômago e permite a manutenção dos níveis sanguíneos terapêuticos dos ingredientes ativos sustentados ou liberação estável do ativo durante um tempo - eliminando o padrão de ponta e colapso associado com sistemas de medicação menos sofisticados que liberam seus ingredientes ativos mais rapidamente no sistema digestivo.

A liberação sustentada ou controlada do ativo durante o curso de sua jornada através do duodeno e intestino delgado pode ser obtida por qualquer uma de várias tecnologias de dissolução lenta. Estas incluem, mas não são limitadas a elas: encapsulação ou microencapsulação de ativo nos revestimentos de espessuras variáveis, cada uma com um padrão de disso-

lução diferente; encapsulação do ativo dentro de uma matriz de material que se dissolve lentamente no ambiente neutro do duodeno e intestino delgado; e ligação do ativo com bioadesivos que se aderem na parede do intestino delgado, para o propósito de fornecer liberação sustentada ou direcionada.

5 Tais sistemas de liberação controlada são descritos, por exemplo, nas US 6.124.477 de Harris; US 5.783.212 de Fassihi *et al.*; US 5.415.878 de Newton *et al.*; US 5.225.212 de Martin *et al.*; US 5.133.974 de Paradissis *et al.*; US 4.695.467 de Uemura *et al.*; US 4.610.870 de Jain *et al.*; US 4.259.314 de Lowey; US 4.309.404 de DeNeale *et al.*; US 4.248.857 de DeNeale *et al.*;
10 e US 4.140.255 de Weiler, todas dos quais são aqui incorporados por referência em sua totalidade.

As descrições detalhadas das várias técnicas de revestimento ou encapsulação tais como, por exemplo, granulação de leite fluidificado, extrusão por fusão quente, imersão, disco de movimento giratório e gelificação de emulsão, podem ser observadas nas US 7.048.948 de Carlo *et al.*;
15 US 2006094097 de Becker *et al.*; US 4.675.140 de Sparks *et al.*; US 4.123.206 de Dannelly; US 3.423.489 de Arens *et al.* e US 20050089548 de Virgalitto *et al.*, todas as patentes e publicações são aqui incorporadas por referência em sua totalidade.

20 Exemplos de materiais de revestimento úteis neste documento incluem, mas não são limitados a eles, polimetacrilato, etilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, acetato ftalto de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato ftalato de polivinila, carboximetiletilcelulose, copolímeros de ácido metacrílico e ésteres metílicos de ácido metacrílico, tais como Eudragit®L 12,5 ou Eudragit®L 100 (Rohm Pharma), dispersões com base em
25 água tais como Aquateric® (FMC Corporation), Eudragit®L 100-55 (Rohm Pharma) e Coating CE 5142 (BASF), e aqueles contendo plastificantes solúveis em água tais como Citroflex® (Pfizer). Um debate mais detalhado de compostos Eudrgit úteis podem ser observados na US 2005196358 de Georgiades *et al.*, aqui incorporado por referência em sua totalidade.
30

Informação mais detalhada no que se refere aos vários materiais, equipamentos e processos úteis na preparação de ativos revestidos,

pode ser observada em: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, eds. Lieberman *et al.* (New York: Marcel Dekker, Inc., 1989), Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6^{sup.th} Ed. (Media, Pa.: Williams & Wilkins, 1995) e na patente U.S. nº 7.063.748 de Talton, cuja patente é aqui incorporada por referência em sua totalidade.

Como aqui usado, os termos "dissolução rápida" e "desintegração rápida" significam capazes de dissolver ou desintegrar, respectivamente, dentro de cerca de um minuto, opcionalmente dentro de cerca de 30 segundos ou opcionalmente dentro de cerca de 20 segundos, dentro da cavidade oral de um indivíduo, em uma superfície úmida de uma pele do indivíduo, ou em um líquido aquoso, mas sendo sem dissolução e sem desintegração substancial em ambientes não aquosos. Como aqui usado, "indivíduo" incluirá qualquer mamífero, incluindo um ser humano.

Como aqui usado, "fracamente solúvel em água" significará uma solubilidade menor do que cerca de 0,5 g/ml em água na temperatura ambiente.

Como aqui usado, "temperatura ambiente" significará uma temperatura ambiente de cerca de 20 °C a cerca de 25 °C.

Como aqui utilizado, "seca" significará um teor de umidade de menos do que cerca de 15% em peso, mais preferivelmente entre cerca de 3% e cerca de 12% em peso, e ainda mais preferivelmente entre cerca de 5% e cerca de 10% em peso.

Surpreendentemente, foi descoberto que uma película fina de dissolução rápida ou desintegração rápida tendo uma proporção elevada (isto é, pelo menos 40%, opcionalmente pelo menos cerca de 45% ou opcionalmente pelo menos cerca de 50% ou opcionalmente pelo menos cerca de 60% da película seca, em peso) de agente ativo pode ser preparada. Em certas modalidades, o agente ativo é um sólido fracamente solúvel em água em temperatura ambiente. Opcionalmente, a concentração de agente ativo pode ser de cerca de 40% a cerca de 90%, opcionalmente de cerca de 45% a cerca de 85%, opcionalmente de cerca de 50% a cerca de 80% em peso.

Exemplos de ativos sólidos adequados fracamente solúveis em

água podem ser observados nas patentes US 5.484.606 de Dhabhar; patente US 6.638.537 de Dennis *et al.* e patente US 4.522.828, de Sunshine *et al.*, cada uma das patentes é aqui incorporada por referência em sua totalidade.

As películas de acordo com a invenção são particularmente úteis na administração de agentes ativos que requerem uma dose elevada para fornecer seus efeitos desejados. Por exemplo, ibuprofen, que é praticamente insolúvel em água, requer uma dose de pelo menos cerca de 50 mg para ser eficaz. Assim, para ser administrado em uma película típica de consumo oral pesando cerca de 100 mg, a película deve compreender ao redor de 50% de ibuprofen.

Outros agentes ativos podem requerer dosagens ainda mais elevadas para serem eficazes. Por exemplo, acetaminofen, que é apenas muito ligeiramente solúvel em água, requer uma dose de cerca de 80 mg para ser eficaz. Desta maneira, uma película de 100 mg deve compreender 80% de acetaminofen para ser eficaz em uma dosagem única.

Sem ser limitado pela teoria, o polímero solúvel em água fornece flexibilidade, resistência e integridade suficientes à película, desse modo podendo ser administrado oral ou topicamente. O polímero solúvel em água compreende entre cerca de 10% e cerca de 40%, opcionalmente de cerca de 10% e cerca de 30%, opcionalmente de cerca de 12% e cerca de 18% ou opcionalmente 15% da película seca, em peso, também sendo incluído. Um polímero solúvel em água particularmente preferido é pululano. Outros polímeros solúveis em água adequados úteis na prática da invenção incluem hidroxipropilmetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, metil celulose, polivinilpirrolidona, carboximetil celulose, álcool polivinílico, alginato de sódio, polietileno glicol, óxido de polietileno, goma tragacanto, goma guar, goma acácia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, polímero de carboxivinila, amilose, amido de amilose superior, amido de amilose superior hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levan, elsinan, colágeno, gelatina, zeína, glúten, isolado de proteína de soja, isolado de proteína do soro de leite, caseína, e misturas dos mesmos.

As películas de acordo com a invenção podem incluir ingredien-

tes adicionais, tais como agentes colorantes e agentes flavorizantes, como serão reconhecidos por uma pessoa versada na técnica. Também podem conter gorduras e tensoativos para a emulsificação *in situ* dos ingredientes ativos. Entretanto, as películas de acordo com a invenção são preferivelmente livres ou substancialmente livres de amidos modificados. Como aqui usado, a frase "substancialmente livre de amidos modificados" significa que os amidos modificados estão presentes nas películas da presente invenção em concentrações de menos do que cerca de 1%, opcionalmente menos do que cerca de 0,5%, ou opcionalmente menos do que cerca de 0,01%, ou opcionalmente ao redor de 0% da película seca, em peso. Embora comumente usados como matrizes de película, os amidos modificados tipicamente requerem uma quantidade elevada de plastificante de modo a fornecer a película com flexibilidade suficiente. Frequentemente, as películas contendo amidos modificados incluem tanto quanto 50% de plastificante para fornecer flexibilidade. Dada a proporção elevada do agente ativo nas películas de acordo com a invenção, tais quantidades de plastificante são inaceitavelmente elevadas. Os amidos modificados incluem, por exemplo, amidos de milho, amidos de tapioca modificados, amidos de milho hidrolisados com ácido, amidos de batata hidrolisados com ácido, amidos de milho hidrolisados com enzima, amidos de batata hidrolisados com enzima, amidos oxidados com hipoclorito, amidos diluídos com ácido, amidos etilado, amidos ligados de forma cruzada, amidos de tapioca hidroxipropilados, amidos de milho submetidos a hidroxipropila, amidos modificados pré-gelificados, e combinações destes.

Os plastificantes ou agentes de plastificação geralmente constituem entre cerca de 0% a cerca de 20% em peso seco da película, preferivelmente de cerca de 2% a cerca de 10% em peso seco. Os amaciantes podem incluir plastificantes contendo, por exemplo, sorbitol e outros polióis, glicerina, polietileno glicol, propileno glicol, hidrolisatos de amido hidrogenados, xaropes de milho, outros materiais semelhantes ou combinações destes.

Tais ingredientes adicionais como debatidos acima assim como

outros úteis aqui são descritos com maiores detalhes nas US 5.948.430 de Zerby *et al.*; US 6.596.298 de Leung *et al.*; US 6.656.493 de Dzija *et al.*; e US 20060024425 de Barkalow *et al.*, cada uma das patentes é aqui incorporada por referência em sua totalidade.

5 As películas de acordo com a invenção podem ser preparadas por qualquer número de métodos, embora a fundição é um método preferido. Por exemplo, assim que uma suspensão contendo o(s) agente(s) ativo(s) e polímero(s) solúvel(is) em água for preparada, como será descrito com maiores detalhes abaixo, a suspensão pode ser moldada em um substrato, tal
10 como poliéster, usando métodos de revestimento a faca, barra ou matriz de extrusão, e secada para formar uma película. Preferivelmente, as películas de acordo com a invenção são secadas em um teor de umidade de menos do que cerca de 15% em peso, mais preferivelmente entre cerca de 3% e cerca de 12% e ainda mais preferivelmente entre cerca de 5% e cerca de
15 10%.

Assim que moldadas e secadas, as películas de acordo com a invenção preferivelmente possuem uma espessura entre 25 microns e cerca de 250 microns, embora a espessura dependerá, em parte, da administração desejada. Além disso, as películas de acordo com a invenção podem ser
20 compostas de uma camada única ou múltiplas camadas. Em uma película de múltiplas camadas de acordo com a invenção, a espessura total de todas as camadas está preferivelmente entre cerca de 25 microns e cerca de 250 microns. Tais métodos de preparação são descritos com maiores detalhes na patente U.S. nº 6.596.298 anteriormente incorporada por referência.

25 A invenção será agora descrita mais completamente com referência aos exemplos que se seguem, que são fornecidos apenas para o propósito de ilustração e explicação e não são destinados a limitar a invenção.

Exemplo 1 - 50% ativo, 35% polímero

	Componente	mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	Água purificada	0	0	68,1896

	Componente	mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	Acessulfame K	0,3169	0,3169	0,1008
	Sucralose	5,8095	5,8092	1,8479
	Ibuprofen	50,0000	49,9975	15,9044
Mistura Polimérica	Goma xantana	0,1585	0,1584	0,0504
	Goma de alfarroba	0,1585	0,1584	0,0504
	Carragenina	0,8099	0,8098	0,2576
	Pululano	34,3363	34,3346	10,9220
Mistura de Sabor/cor	Glicerina	0,8803	0,8802	0,2800
	Polisorbate 80	0,6725	0,6725	0,2139
	Atmos 300	0,6725	0,6725	0,2139
	Neobee 1053	1,3486	1,3485	0,4290
	Sabor de cereja	4,7535	4,7533	1,5120
	FD&C vermelho 40	0,0880	0,0880	0,0280
Total		100,00493	100	100

A película do Exemplo 1 é preparada como se segue. Acessulfame K e sacralose são adicionados na água e dissolvidos. Opcionalmente, a água purificada pode ser pré-aquecida entre 40°C e 50°C. Além disso, um solvente compreendendo água e um álcool pode opcionalmente ser usado.

- 5 Um álcool preferido para uso nas películas oralmente consumíveis é etanol. Os ingredientes da mistura polimérica são pré-misturados, adicionados, e misturados. Os ingredientes de mistura de sabor/cor são depois adicionados,

seguido pelo ibuprofen. A suspensão resultante é depois moldada em um substrato apropriado e secada para produzir uma película isolada de suporte fina. A película é depois cortada para produzir dosagens individuais de película (ou tiras) contendo 50 mg de ibuprofen.

5 Exemplo 2 - 77% ativo, 16% polímero

	Componente	mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	Água purificada	0	0	49,7678
	Acessulfame K	0,1516	0,1465	0,0736
	Sucralose	2,7788	2,6850	1,3487
	Acetaminofen	80,0000	77,2987	38,8288
Mistura polimérica	Goma xantana	0,0758	0,0732	0,0368
	Goma de alfarroba	0,0758	0,0732	0,0368
	Carragenina	0,3874	0,3743	0,1880
	Pululano	16,0000	15,4597	7,7658
Mistura de sabor/cor	Glicerina	0,4211	0,4068	0,2044
	Polisorbate 80	0,3217	0,3108	0,1561
	Atmos 300	0,3217	0,3108	0,1561
	Neobee 1053	0,6451	0,6233	0,3131
	Sabor de menta	2,2737	2,1969	1,1036
	verde 3	0,0421	0,0407	0,0204
Total		103,49457	100	100

Uma película fina de dissolução rápida contendo 80 mg de ace-

- taminofen é preparada usando um método similar a aquele descrito acima com respeito ao Exemplo 1. Na preparação da formulação deste exemplo o acetaminofen pode tomar a forma de acetaminofen não-micronizado, acetaminofen micronizado ou partículas de acetaminofen com sabor mascarado
- 5 pré-formado (por exemplo, acetaminofen revestido com etilcelulose, metilcelulose, polimetilacrilatos, alcoóis polivinílicos, pectina, polivinilpirrolidona, várias gorduras e ceras, ácidos graxos de cadeia longa tais como ácido esteárico, ou uma mistura dos mesmos).

Exemplo 3 - 81% ativo, 16% polímero

	Componente	mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	Água purificada	0	0	51,0190
	Acessulfame K	0,1516	0,1540	0,0754
	Sucralose	2,7788	2,8228	1,3826
	Acetaminofen	80,0000	81,2662	39,8050
Mistura polimérica	Goma xantana	0,0758	0,0770	0,0377
	Goma de alfarroba	0,0758	0,0770	0,0377
	Carragenina	0,3874	0,3935	0,1927
	Pululano	8,4211	8,5543	4,1900
	PVP	2,5263	2,5663	1,2570
Mistura de sabor/cor	Glicerina	0,4211	0,4277	0,2095
	Polisorbate 80	0,3217	0,3268	0,1601
	Atmos 300	0,3217	0,3268	0,1601
	Neobee 1053	0,6451	0,6553	0,3210
	Sabor de cereja	2,2737	2,3097	1,1313

	Componente	mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	FD&C vermelho 40	0,0421	0,0428	0,0209
Total		98,441937	100	100

Uma película fina de dissolução rápida contendo 80 mg de acetaminofen é preparada usando um método similar a aquele descrito acima com respeito ao Exemplo 1.

Exemplo 4 - 52% ativo, 36% polímero

	Componente	mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	Água purificada	0	0	68,3890
	Acessulfame K	0,3030	0,3163	0,1000
	Sucralose	4,0909	4,2707	1,3500
	Atenolol	50,0000	52,1970	16,5000
Mistura polimérica	Goma xantana	0,1515	0,1582	0,0500
	Goma de alfarroba	0,1515	0,1582	0,0500
	Carragenina	0,7788	0,8130	0,2570
	Pululano	33,1212	34,5766	10,9300
Mistura de sabor/cor	Glicerina	0,7576	0,7909	0,2500
	Polisorbate 80	0,6364	0,6643	0,2100
	Atmos 300	0,6364	0,6643	0,2100
	Neobee 1053	1,3030	1,3603	0,4300
	Sabor cítrico	3,7879	3,9543	1,2500
	FD&C amarelo 6	0,0727	0,0759	0,0240
Total		95,790909	100	100

Uma película fina de dissolução rápida contendo 50 mg de atenolol, um beta bloqueador, é preparada usando um método similar a aquele descrito acima com respeito ao Exemplo 1.

Exemplo 5 - 52% ativo, 36% polímero

	Componente	mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	Água purificada	0	0	68,3890
	Acessulfame K	0,3030	0,3163	0,1000
	Sucralose	3,6818	4,2707	1,3500
	Fumarato ferroso	45,000	52,1970	16,5000
Mistura polimérica	Goma xantana	0,1364	0,1582	0,0500
	Goma de alfarroba	0,1364	0,1582	0,0500
	Carragenina	0,7009	0,8130	0,2570
	Pululano	29,8091	34,5766	10,9300
Mistura de sabor/cor	Glicerina	0,6818	0,7909	0,2500
	Polisorbate 80	0,5727	0,6643	0,2100
	Atmos 300	0,5727	0,6643	0,2100
	Neobee 1053	1,1727	1,3603	0,4300
	Sabor de menta	3,4091	3,9543	1,2500
	FD&C amarelo 6	0,0655	0,0759	0,0240
Total		86,211818	100	100

- 5 Uma película fina de dissolução rápida contendo 45 mg de fumarato ferroso, um suplemento mineral, é preparada usando um método similar a aquele descrito acima com respeito ao Exemplo 1.

Exemplo 6 - 81% ativo, 14% polímero

	Componente	mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	Água purificada	0	0	46,0530
	Acessulfame K	0,1538	0,1248	0,0673
	Sucralose	2,0769	1,6852	0,9091
	Guaifenesina	100,0000	81,1371	43,7710
Mistura polimérica	Goma xantana	0,0770	0,0625	0,0337
	Goma de alfarroba	0,0770	0,0625	0,0337
	Carragenina	0,3955	0,3209	0,1731
	HPMC	0,8225	0,6673	0,3600
	Pululano	15,9930	12,9763	7,0003
Mistura de sabor/cor	Glicerina	0,3847	0,3122	0,1684
	Polisorbate 80	0,3230	0,2621	0,1414
	Atmos 300	0,3230	0,2621	0,1414
	Neobee 1053	0,6616	0,5368	0,2896
	Sabor de menta	1,9232	1,5604	0,8418
	Verde 3	0,0369	0,0300	0,0162
Total		123,24818	100	100

Uma película fina de dissolução rápida contendo 100 mg de guaifenesina, um agente de liberação de mucosa, é preparada usando um método similar a aquele descrito acima com respeito ao Exemplo 1.

Exemplo 7 - 77% ativo, 16% polímero

	Componente	mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	Água purificada	0	0	49,7678
	Acessulfame K	0,1516	0,1465	0,0736
	Sucralose	2,7788	2,6850	1,3487
	Acetaminofen	80,0000	77,2987	38,8288
Mistura polimérica	Goma xantana	0,0758	0,0732	0,0368
	Goma de alfarroba	0,0758	0,0732	0,0368
	Carragenina	0,3874	0,3743	0,1880
	Pululano	16,0000	15,4597	7,7658
Mistura de sabor/cor	Glicerina	0,4211	0,4068	0,2044
	Polisorbate 80	0,3217	0,3108	0,1561
	Atmos 300	0,3217	0,3108	0,1561
	Neobee 1053	0,6451	0,6233	0,3131
	Sabor de menta	2,2737	2,1969	1,1036
	Verde 3	0,0421	0,0407	0,0204
Total		103,49457	100	100

Uma película fina de dissolução rápida contendo cerca de 80 mg de acetaminofen, um agente analgésico, é preparada usando um método similar a aquele descrito acima com respeito ao Exemplo 1. Neste exemplo, o acetaminofen é pré-emulsificado com a glicerina e polisorbate 80 em uma pequena porção de água antes da adição para a mistura final. O propósito da pré-mistura é formar uma associação de emulsificante-ativo para melhorar as propriedades de dispersão e sabor. O termo "associação de emulsifi-

cante-ativo" como aqui usado significa que o ativo é parcial ou completamente revestido ou circundado pelas moléculas de emulsificante.

Exemplo 8 - 50,8% ativo, 11,7% polímero:

Componentes		mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
Água purificada		0,0000	0,0000	51,0190
Acessulfame K		0,1515	0,1539	0,0754
Sucralose		2,7787	2,8227	1,3826
Ibuprofen de sabor mascarado de 62,5% de carga		80,0000	81,2662	39,8050
Mistura de goma				
Goma xantana		0,0758	0,0770	0,0377
Goma de alfarroba		0,0758	0,0770	0,0377
Carragenina		0,3873	0,3934	0,1927
Pululano		8,4211	8,5543	4,1900
Polivinilpirrolidona		2,5263	2,5663	1,2570
Mistura de Sabor				
Glicerina		0,4211	0,4277	0,2095
Polisorbate 80		0,3218	0,3269	0,1601
Atmos 300		0,3218	0,3269	0,1601
Neobee 1053		0,6451	0,6554	0,3210
Sabor de menta		2,2737	2,3097	1,1313
Verde 3		0,0420	0,0427	0,0209
	Total	98,441904	100,0000	100,0000

- 5 Uma película fina de dissolução rápida contendo 80 mg de ibuprofen de sabor mascarado, um agente analgésico, é preparada usando um método similar a aquele descrito acima com respeito ao Exemplo 1. As partículas usadas neste exemplo foram revestidas com gorduras e ceras pelo método de disco com movimento giratório antes da formação da película

- para fornecer mascaramento de sabor. O processo de revestimento (também referido no Exemplo 2) pode ser qualquer processo de granulação ou encapsulação tipo convencional. Exemplos incluem, mas não são limitados a eles, granulação de leito fluidificado, extrusão de fusão quente, encapsulação de disco com movimento giratório, encapsulação do tipo separação de fase.

Exemplo 9 - 49,8%, 36% polímero

Componentes		mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
Água purificada		0,0000	0,0000	59,1445
Acessulfame K		0,1351	0,1224	0,0500
Sucralose		4,8649	4,4058	1,8000
Ibuprofen		50,0000	45,2815	18,5000
Partículas de Fenilefrina HCl de liberação sustentada 50% de carga		10,0000	9,0563	3,7000
Mistura de Goma				
Goma xantana		0,0911	0,0825	0,0337
Goma de alfarroba		0,0911	0,0825	0,0337
Carragenina		0,4678	0,4237	0,1731
Hidroxilpropilmetil celulose		5,4054	4,8953	2,0000
Pululano		33,7838	30,5956	12,5000
Mistura de Sabor				
Glicerina		0,6757	0,6119	0,2500
Polisorbate 80		0,3649	0,3304	0,1350
Atmos 300		0,3649	0,3304	0,1350
Neobee 1053		0,7297	0,6609	0,2700
Sabor de menta		3,3784	3,0596	1,2500
Verde 3		0,0676	0,0612	0,0250

Componentes		mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
	Total	110,42027	100	100,0000

- Uma película fina de dissolução rápida contendo 50 mg de ibuprofen e 10 mg de fenilefrina HCl de liberação sustentada (5 mg de fenilefrina HCl) é preparada usando um método similar a aquele descrito acima com respeito ao Exemplo 1. A fenilefrina é revestida com uma combinação de etilcelulose e hidroxipropil metilcelulose usando o método de leito fluidificado como descrito no Exemplo 8 para fornecer propriedades de liberação sustentada. Como ilustrado, a película pode conter uma combinação de ingredientes ativos, por exemplo, como ilustrado neste exemplo, partículas de ibuprofen e fenilefrina de liberação sustentada, que rendem a película resultante contendo propriedades de liberação sustentada (ou liberação controlada).

Exemplo 10 - 49,8% ativo, 36% polímero.

Componentes		mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
Água purificada		0,0000	0,0000	59,1445
Acessulfame K		0,1351	0,1224	0,0500
Sucralose		4,8649	4,4058	1,8000
Ibuprofen		50,0000	45,2815	18,5000
Partículas de fenilefrina HCl de liberação sustentada 50% de carga		10,0000	9,0563	3,7000
Mistura de Goma				
Goma xantana		0,0911	0,0825	0,0337
Goma de alfarroba		0,0911	0,0825	0,0337
Carragenina		0,4678	0,4237	0,1731
Hidroxilpropilmetil celulose		5,4054	4,8953	2,0000
Pululano		33,7838	30,5956	12,5000
Mistura de Sabor				
Glicerina		0,6757	0,6119	0,2500
Polisorbate 80		0,3649	0,3304	0,1350

Componentes		mg/película	% p/p seco	% p/p úmido
Atmos 300		0,3649	0,3304	0,1350
Neobee 1053		0,7297	0,6609	0,2700
Sabor de menta		3,3784	3,0596	1,2500
Verde 3		0,0676	0,0612	0,0250
	Total	110,42027	100	100,0000

Uma película fina de dissolução rápida contendo 50 mg de ibuprofen e 10 mg fenilefrina HCl de liberação sustentada (5 mg de fenilefrina HCl) é preparada usando um método similar a aquele descrito acima com respeito ao Exemplo 1. A fenilefrina é revestida com uma combinação de etilcelulose e hidroxipropil metilcelulose usando o granulador de fluido utilizando o método de leito fluidificado referido no Exemplo 8 para fornecer propriedades de liberação controlada. Como ilustrado neste exemplo e exemplo 9, embora a própria película seja uma película de dissolução rápida, a ação farmacológica do ativo liberado pode ser sustentada ou retardada e/ou adicionalmente direcionada para uma seção específica do trato gastrointestinal. As partículas podem ser revestidas com polimetacrilatos usando um granulador fluidificado típico e rendendo o revestimento para desintegrar na última parte do trato gastrointestinal quando o pH for maior do que 5.

REIVINDICAÇÕES

1. Película de dissolução rápida ou desintegração rápida, compreendendo:

5 um agente ativo que compreendendo pelo menos cerca de 40%, preferivelmente 40% e 90%, mais preferivelmente 50% e 80%, o mais preferível 50% e 70%, da película em peso; e

pelo menos um polímero solúvel em água, preferivelmente pululano, compreendendo 10% e 40%, preferivelmente 10% e 30%, mais preferivelmente de 12% a 18% da película, em peso,

10 em que o agente ativo é um sólido fracamente solúvel em água em temperatura ambiente.

2. Película de acordo com a reivindicação 1, em que o agente ativo inclui pelo menos um ativo selecionado do grupo consistindo em um produto farmacêutico, um agente cosmético, uma vitamina, um mineral ou
15 uma mistura dos mesmos.

3. Película de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o pelo menos um polímero solúvel em água é selecionado de um grupo consistindo em: pululano, hidroxipropilmetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona, carboximetil celulose, álcool polivinílico, alginato de sódio, polietileno glicol, óxido de polietileno, goma tragacanto, goma guar, goma acácia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, polímero de carboxivinila, amilose, amido de amilose superior, amido de amilose superior hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levan, elsinan, colágeno, gelatina, zeína,
20 na, glúten, isolado de proteína de soja, isolado de proteína do soro de leite, caseína, e misturas dos mesmos.

4. Película de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a película é adaptada para substancialmente dissolver ou desassociar dentro de uma cavidade oral dentro de 1 minuto.

30 5. Processo para a preparação de uma película de dissolução rápida ou desintegração rápida que compreende uma dose elevada de agente ativo, o método compreendendo as etapas de:

dissolver em uma quantidade de água ou uma quantidade de água e um álcool, uma quantidade de pelo menos um polímero solúvel em água que compreende entre 10% e 40%, preferivelmente entre 10% e 30%, mais preferivelmente 15% da película seca, em peso;

5 adicionar à solução resultante uma quantidade de pelo menos um agente ativo que compreende pelo menos 40%, preferivelmente entre 40% e 90%, mais preferivelmente entre 50% e 80%, o mais preferível entre 50% e 70% da película seca, em peso;

 moldar a suspensão resultante em um substrato de sustentação;

10 e

 secar a suspensão moldada para formar uma película.

 6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que o pelo menos um polímero solúvel em água é selecionado de um grupo consistindo em: pululano, hidroxipropilmetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil
15 celulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona, carboximetil celulose, álcool polivinílico, alginato de sódio, polietileno glicol, óxido de polietileno, goma tragacanto, goma guar, goma acácia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, polímero de carboxivinila, amilose, amido de amilose superior, amido de amilose superior hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina,
20 na, quitosano, levan, elsinan, colágeno, gelatina, zeína, glúten, isolado de proteína de soja, isolado de proteína do soro de leite, caseína, e misturas dos mesmos.

 7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o pelo menos um agente ativo é selecionado do grupo
25 consistindo em: um produto farmacêutico, um fármaco, um fármaco, um agente terapêutico, um agente de diagnóstico, um agente cosmético, um suplemento nutricional e uma mistura dos mesmos.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PREPARAÇÃO DE PELÍCULA DE DISSOLUÇÃO/DESINTEGRAÇÃO RÁPIDA TENDO PROPORÇÃO ELEVADA DE ATIVOS"**.

5 A presente invenção refere-se a uma preparação de película de dissolução rápida ou desintegração rápida tendo uma proporção elevada (isto é, pelo menos cerca de 40%) de agente(s) ativo(s) e métodos relacionados para a sua preparação. Em uma modalidade, o agente ativo é um
10 produto farmacêutico e a película compreende entre cerca de 10% e cerca de 40% de pululano como um polímero solúvel em água primário ou exclusivo.