



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

(21) **PI 0620403-1 A2**

(22) Data de Depósito: 22/12/2006
(43) Data da Publicação: 11/12/2012
(RPI 2188)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 47/36
A61K 9/70
A61P 25/34
A61P 29/00
A61K 36/03

(54) **Título:** FILME BIOADESIVO, UNIDADE DE DOSAGEM, MÉTODOS DE FABRICAÇÃO DE UM FILME BIOADESIVO E DE TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM MAMÍFERO, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 23/12/2005 SE 0502900-4

(73) **Titular(es):** Fredrik Hübinette, Kjell Stenberg

(72) **Inventor(es):** Fredrik Hübinette, Kjell Stenberg

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2006050626 de 22/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/073346de 28/06/2007

(57) **Resumo:** FILME BIOADESIVO , UNIDADE DE DOSAGEM, MÉTODOS DE FABRICAÇÃO DE UM FILME BIOADESIVO E DE TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM MAMÍFERO, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO. Um filme compreendendo como agente formador de filme, um sal de alginato de cátion monovalente ou uma mistura de sais de alginato contendo pelo menos um sal de alginato de cátion monovalente, o agente formador de filme sendo tal que uma solução aquosa a 10 % do mesmo em uma temperatura de 20°C tem uma viscosidade de 100-1000 mPas, medida em uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com uso de um viscosímetro Brookfield com um fuso No.2. Um método de preparação do filme. O filme é útil para administração de ingredientes ativos a um mamífero.

“FILME BIOADESIVO, UNIDADE DE DOSAGEM, MÉTODOS DE FABRICAÇÃO DE UM FILME BIOADESIVO E DE TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM MAMÍFERO, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO”
CAMPO DA INVENÇÃO

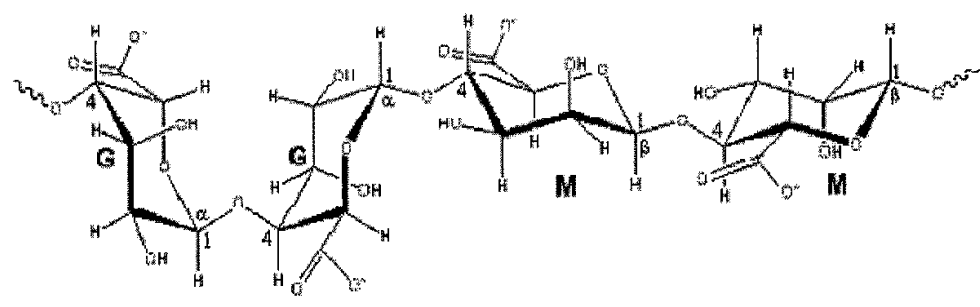
5 A presente invenção refere-se a um filme polimérico compreendendo um polímero alginato bem como a um método para preparar esse filme. Além disso, a invenção refere-se a uma composição na forma de um filme de alginato, compreendendo pelo menos uma substância biologicamente ativa, como uma substância terapeuticamente ativa, e a um
10 método para preparação dessa composição. Finalmente, a invenção refere-se ao uso de um filme polimérico compreendendo um polímero de alginato para preparo de um medicamento, bem como ao uso de uma composição farmacêutica em filme baseada em um filme polimérico contendo um polímero de alginato para terapia.

15 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Alginato, o sal de ácido algínico, é um polissacarídeo linear produzido naturalmente por algas marrons (Phaeophyceae, principalmente Laminaria). É composto de tipicamente 100-3000 resíduos monoméricos ligados entre si em uma cadeia flexível. Estes resíduos são de dois tipos, a
20 saber resíduos de ácido D-manurônico (M) [beta]-(1→4)-ligados e resíduos de ácido L-gulurônico (G) [alfa]-(1→4)-ligados, respectivamente. Os resíduos são epímeros (resíduos de ácido D-manurônico sendo enzimaticamente convertidos em resíduos de ácido L-gulurônico após polimerização) e somente diferem em C5. Entretanto, na cadeia polimérica eles dão origem a
25 conformações muito diferentes; quaisquer dois resíduos de ácido D-manurônico são 4C1 diequatorialmente ligados enquanto a ligação que conecta quaisquer dois resíduos de ácido L-gulurônico é uma ligação ¹C₄-di axial, como ilustrado na Fórmula I, abaixo.

Fórmula I

16



Os resíduos são organizados em blocos de resíduos iguais ou estritamente alternados (por exemplo, MMMMMM.... GGGGGG.... ou GMGMGMGM...).

Diferentes cátions monovalentes e polivalentes, por exemplo, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Mg²⁺ e Ca²⁺, estão presentes como contra-íons aos grupos negativamente carregados dos alginatos.

Dependendo de fatores como comprimento médio da cadeia de polímero, composição do polímero e os cátions presentes as características de fluxo de alginatos variam muito, de escoamento livre (baixa viscosidade) a isento de gotas (alta viscosidade).

Alginatos encontram usos em vários campos, por exemplo em produtos farmacêuticos e alimentícios onde são aplicados, por exemplo, como espessantes, estabilizantes e agentes de geleificação. Seu uso em composições farmacêuticas é mencionado em várias patentes e pedidos de patente. Assim, Patente U.S. No. 6 923 988 concedida a Lipocine, Inc. divulga uma composição farmacêutica sólida para administração melhorada de ingredientes ativos. É mencionado que a composição farmacêutica pode conter alginato como desintegrante.

Patente U.S. No. 6 923 981 concedida a Warner-Lambert Company divulga filmes oralmente consumíveis de rápida dissolução para higiene bucal. Uma lista de agentes formadores de filme é fornecida e embora alginato de sódio seja mencionado, pululana é declarada como preferida e nenhum exemplo de filme de alginato é fornecido.

Patentes U.S Nos. 6 656 493 e 6 740 332, ambas concedidas a

15

Wm. Wrigley Jr. Company divulgam formulações de filme comestíveis para higiene bucal. As formulações de filmes contêm pelo menos três tipos de agentes formadores de filme, a saber uma maltodextrina, um hidrocolóide e uma carga. O objetivo do hidrocolóide é prover espessura e reduzir a fragilidade e alginatos são mencionados como exemplos de um hidrocolóide.

Pedido de patente U.S. No. 20050013847, concedida a FMC Corporation, refere-se a sistemas de administração compreendendo um filme de gel homogêneo, termorreversível, em que o filme de gel inclui: um montante formador de filme de um alginato termorreversível solúvel em água e, opcionalmente, pelo menos um entre um plastificante, um segundo formador de filme, um agente de massa, e um agente controlador de pH; e uma substância ativa. O segundo formador de filme é considerado opcional, mas todos os exemplos apresentam filmes contendo pelo menos dois formadores de filme. O processo exemplificado para preparo do filme de gel inclui aquecimento da mistura contendo alginato a uma temperatura elevada para formar uma composição fundida homogênea. A substância ativa é adicionada antes ou após a formação da composição fundida contendo a substância ativa, sendo esta, então, resfriada e adicionalmente processada. É mencionado que para modificar o perfil de dissolução das formas de dosagem os filmes podem conter componentes adicionados que podem criar formas de dosagem sólidas tendo capacidades de liberação imediata, entérica ou prolongada.

Patente U.S. No. 6 709 671, concedida a LTS Lohmann Therapie-Systeme AG divulga um filme monocamada formado de uma composição mucoadesiva que inclui pelo menos um polímero solúvel em água; um tensoativo sozinho ou em combinação com pelo menos um componente selecionado no grupo que consiste de um poliálcool e um plastificante, ou um poliálcool e um plastificante; e pelo menos um ingrediente cosmético ou farmacêutico, para aplicação na boca.

Há muitas maneiras de administrar ingredientes farmacêuticos ativos (fármacos) ao corpo (denominadas coletivamente formulações) dependendo do tipo de fármaco e do distúrbio a ser tratado. Por exemplo, formulações orais como comprimidos, cápsulas e pastilhas; soluções de fármacos em frascos e seringas pré-enchidas para injeção; formulações tópicas como adesivos e pomadas bem como sprays nasais. Outras maneiras de administrar fármacos, como bombas implantadas e formulações depot de liberação lenta a serem colocadas no corpo também existem. A formulação selecionada terá tipicamente uma influência marcante no resultado terapêutico do fármaco, seus efeitos colaterais e a facilidade com a qual o paciente pode usar a medicação.

A formulação de fármaco mais largamente utilizada é o comprimido que será engolido para liberação do fármaco no intestino. Comprimidos consistem de um fármaco que é mecanicamente comprimido junto com várias substâncias adicionais que fornecem a estrutura e propriedades de transferência do comprimido. Comprimidos precisam ser engolidos com um líquido como água e alguns pacientes, por exemplo, crianças e idosos, podem ter dificuldade em engoli-los.

Um problema associado com comprimidos orais é que muitos fármacos podem ser degradados durante a passagem pelo ambiente ácido do estômago. Quando o fármaco entra no intestino, este é absorvido na corrente sangüínea pela veia portal para o interior do fígado onde uma grande porção dos ingredientes farmacêuticos ativos é tipicamente metabolizada a produtos químicos inativos, por enzimas que normalmente cuidam de substâncias estranhas no alimento, isto é, o assim denominado metabolismo de primeira passagem.

Estes fatores resultam em um retardo significativo antes que um efeito terapêutico positivo possa ser notado, levando a um risco de efeitos colaterais gastrintestinais aumentado pela necessidade de administrar

montantes consideravelmente superiores de fármaco do que seria necessário, por exemplo, com uma injeção direta de solução de fármaco numa veia.

Embora injeções forneçam um rápido efeito farmacológico e reduzam o risco de efeitos colaterais, estas usualmente devem ser aplicadas por equipe com qualificação médica em um centro médico ou hospital, limitando assim a conveniência desta forma de administração.

Sprays nasais podem produzir um início rápido de ação, mas se limitam usualmente ao tratamento local do trato respiratório. Outras formas de formulações como depots, adesivos ou dispositivos de infusão são usualmente aplicadas para abordar condições onde um nível sustentado de fármaco é requerido durante períodos de tempo mais longos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objetivo geral da presente invenção prover um filme que seja adesivo em uma superfície úmida do corpo de um mamífero e tenha um perfil de dissolução rápida em contato com a superfície úmida.

É outro objetivo geral da invenção prover um filme que seja fácil de preparar e não exija a presença de aditivos, como tensoativos e desintegrantes, para ter as propriedades vantajosas acima indicadas.

É ainda um outro objetivo da invenção prover uma formulação em filme contendo uma substância biologicamente ativa, que pode ser uma substância terapêutica ou não terapêutica, formulação em filme essa que pode ser usada para administrar a substância biologicamente ativa a um mamífero por aplicação da formulação em filme a uma superfície úmida, como uma membrana mucosa, do mamífero.

É, ainda, um outro objetivo da invenção prover uma composição farmacêutica em filme que seja fácil e conveniente de se auto-administrar, permita uma dose reduzida do ingrediente ativo e, assim, menos efeitos colaterais potenciais e que possa produzir o desejado efeito farmacêutico de maneira rápida e confiável. É outro objetivo da presente

invenção prover uma composição farmacêutica em filme contendo um ou vários ingredientes ativos permitindo que o metabolismo de primeira passagem do(s) ingrediente(s) ativo(s) seja evitado.

É outro objetivo da presente invenção fornecer uma
5 composição farmacêutica em filme que permita um rápido início de ação farmacológica de um ou vários ingredientes ativos..

É outro objetivo da invenção prover uma composição farmacêutica em filme que permita a administração de ingredientes ativos que são susceptíveis a destruição ou deterioração no trato gastrintestinal.

10 É ainda outro objetivo da invenção prover uma composição farmacêutica ou não farmacêutica em filme que permita administração fácil e conveniente de ingredientes ativos sistêmica e/ou localmente a um mamífero.

É ainda outro objetivo da invenção prover uma composição farmacêutica ou não farmacêutica em filme que possa aderir firmemente à
15 mucosa da boca de um mamífero antes de ser dissolvido, diminuindo o risco de perdê-lo voluntária ou involuntariamente da boca do indivíduo.

É outro objetivo da invenção prover uma formulação farmacêutica ou não farmacêutica em filme contendo ingredientes ativos que são susceptíveis a deterioração a temperaturas elevadas, como temperaturas
20 sensivelmente superiores a temperatura ambiente.

É um outro objetivo da invenção prover uma formulação farmacêutica ou não farmacêutica em filme capaz de conter pelo menos um ingrediente ativo em alto nível.

É um objetivo da presente invenção prover um método para
25 preparo de um filme que pode ser usado em uma composição farmacêutica ou não farmacêutica em filme de acordo com a invenção.

A presente invenção é baseada na descoberta surpreendente que pelo uso de uma composição de alginato aqui definida, como agente formador de filme de auto-sustentação, pode ser obtido um filme que é

adesivo a uma superfície úmida do corpo de um mamífero e tem um perfil de dissolução rápida em contato com essa superfície úmida.

Muito vantajosamente, o filme da invenção é bioadesivo, o que significa que quando aplicado a uma superfície úmida como uma mucosa ou córnea, ele adere à mesma, preferivelmente em segundos.

Além disso, em contato com uma superfície úmida, como uma mucosa, o filme da invenção é capaz de se dissolver em um período de tempo inferior a poucos minutos, por exemplo, em menos de 2 minutos.

Assim, de acordo com um aspecto da invenção é fornecido um filme contendo como agente formador de filme um sal de alginato de cátion monovalente ou uma mistura de sais de alginato contendo pelo menos um sal de alginato de cátion monovalente, o agente formador de filme sendo tal que uma solução aquosa a 10% do mesmo em uma temperatura de 20°C tenha uma viscosidade de 100-1000 mPas, medida em uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com o uso de um viscosímetro Brookfield com um fuso No. 2.

Em uma modalidade da invenção o filme inclui pelo menos uma substância biologicamente ativa.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é provido o uso de uma composição para preparo de um filme, composição essa que inclui um ou mais ingredientes ativos e, como agente formador de filme, um sal de alginato de cátion monovalente ou uma mistura de sais de alginato de cátion monovalente, caracterizado pelo fato que o agente formador de filme é tal que uma solução aquosa a 10% do mesmo em uma temperatura de 20°C tem uma viscosidade de 100-1000 mPas.

Pelo uso da composição formadora de filme da invenção, uma formulação de filme pode ser preparada, compreendendo um filme capaz de conter uma grande quantidade de um ou vários ingredientes ativos, e tendo características muito desejáveis, como mencionado acima. Assim, de acordo com um aspecto da invenção, é fornecida uma formulação de filme contendo

um ingrediente biologicamente ativo, a referida formulação de filme sendo capaz de aderir firmemente a uma superfície úmida do corpo de um mamífero e tendo um perfil de dissolução rápida em contato com a superfície úmida

Em uma modalidade, a composição em filme é uma
5 composição farmacêutica; em outra modalidade a composição em filme é uma
composição não-farmacêutica.

De acordo com outro aspecto é fornecido um método de
preparo de um filme preparando uma composição contendo, como agente
formador de filme, um sal de alginato de cátion monovalente ou uma mistura
10 de sais de alginato contendo pelo menos um sal de alginato de cátion
monovalente, o referido agente formador de filme sendo tal que uma solução
aquosa a 10% do mesmo em uma temperatura de 20°C tem uma viscosidade
de 100-1000 mPas, medida em uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com o
uso de um viscosímetro Brookfield com um fuso No. 2, distribuindo a
15 composição sobre uma superfície sólida, e permitindo que a composição
seque na superfície.

Geralmente, uma vez que a composição de sal de alginato da
invenção tenha se dissolvido, a viscosidade da solução de alginato varia
somente ligeiramente com o tempo. Por exemplo, a viscosidade foi medida,
20 como indicado acima, dentro de 10 minutos da dissolução do alginato.

Em uma modalidade do método da invenção, pelo menos uma
substância biologicamente ativa é adicionada à composição formadora de
filme.

De acordo com ainda outro aspecto, é fornecido o uso do filme
25 da invenção para preparo de um medicamento.

De acordo com ainda outro aspecto, a invenção provê um
método de tratamento médico de um mamífero com necessidade desse
tratamento por administração ao referido mamífero de uma composição
farmacêutica em filme de acordo com a invenção.

Ainda outros objetivos, aspectos e modalidades da invenção ficarão aparentes da seguinte descrição e reivindicações anexas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com uma modalidade da invenção, é fornecido um
5 filme de alginato, baseado em uma composição formadora de filme contendo
uma composição de alginato. A composição de alginato a ser usada de acordo
com a presente invenção inclui pelo menos um sal de ácido algínico e um ou
vários cátions monovalentes, preferivelmente selecionados entre íons sódio,
potássio e amônio. No máximo da preferência, a composição de alginato da
10 invenção inclui alginato de sódio.

A composição de alginato da invenção tem uma viscosidade
dinâmica medida em uma solução aquosa a 10% da mesma em uma
temperatura de 20°C com um viscosímetro Brookfield LVF (da Brookfield
Engineering Laboratories, Inc.), usando um fuso No. 2 em uma taxa de
15 cisalhamento de 20 rpm, de 100-1000 mPas, ou de 200-800 mPas, por
exemplo, 300-700 mPas.

Deve ser notado que para fins da presente invenção, e a não ser
que indicado o contrário, qualquer valor percentual é baseado no peso dos
componentes. Em outras palavras, por exemplo 100 g de uma solução aquosa
20 a 10% de um alginato contém 10 g de alginato e 90 g de outros componentes,
incluindo água.

A composição de alginato da invenção preferivelmente tem
um teor médio de guluronato (G) de 50 a 85%, preferivelmente de 60 a 80%,
no máximo da preferência de 65 a 75% em peso, um teor médio de
25 manuronato (M) de 15 a 50%, preferivelmente de 20 a 40%, no máximo da
preferência de 25 a 35% em peso, e um peso molecular médio na faixa de 30
000 g/mol a 90 000 g/mol, por exemplo de 35 000 g/mol a 85 000 g/mol,
como de 40 000 g/mol a 70 000 g/mol ou de 40 000 g/mol a 50 000 g/mol.

Uma composição de alginato de exemplo para uso de acordo

com a presente invenção é Protanal® LFR 5/60, vendido por FMC BioPolymer. Protanal® LFR 5/60 é um alginato de sódio de baixo peso molecular (baixa viscosidade) extraído do caule de Laminaria hyperborea.

5 Como exemplo de um alginato que pode ser misturado com o alginato de cátion monovalente para modificar a viscosidade da composição de alginato, pode ser feita menção a Protanal® LF 10/60. Este é um alginato de sódio, vendido por FMC BioPolymer, tendo uma razão G/M% de 65-75/25-35, uma viscosidade de 20-70, medida em uma solução aquosa a 1% do mesmo em uma temperatura de 20°C e a uma taxa de cisalhamento de 20 rpm
10 com o uso de um viscosímetro Brookfield com um fuso No. 2.

Um aumento no peso molecular médio da composição polimérica de alginato resultará em um aumento na viscosidade da composição. Quanto mais alta a viscosidade, menor a taxa de liberação resultante nos sistemas de matriz de alginato. É contemplado que a
15 viscosidade da composição de alginato pode ser ajustada misturando qualquer número de alginatos tendo diferentes viscosidades. Deve-se ter em mente que se uma mistura de alginatos é usada, então nem todos os alginatos, tomados separadamente, precisam ter uma viscosidade dentro das faixas especificadas. Entretanto, para ser útil para a finalidade da invenção, a mistura de alginatos
20 que resulta da combinação de mais de uma espécie de alginato deve ter um valor de viscosidade dentro da faixa indicada acima.

Na realidade, com muita vantagem, a composição formadora de filme baseada em alginato da invenção resultará em um filme tendo propriedades de dissolução adequadas em contato com uma superfície úmida,
25 como uma membrana mucosa ou uma córnea. As características de dissolução do filme influenciam fortemente a transferência de qualquer ingrediente ativo incorporado no filme ao corpo do indivíduo sendo tratado. Pela rápida dissolução do filme da invenção é possível transferir, em um pequeno período de tempo, i.e. essencialmente no tempo de dissolução do filme, i.e.

preferivelmente menos de 2 minutos, uma quantidade do ingrediente ativo para o corpo do indivíduo sendo tratado. Isto dará um perfil de concentração vs tempo muito vantajoso do ingrediente ativo no corpo do indivíduo, permitindo um alto nível de pico de concentração a ser obtido com uma dose total relativamente mais baixa do ingrediente ativo, comparada a outras formas de administração.

A composição formadora de filme da invenção pode conter adicionalmente qualquer excipiente adequado, como uma ou mais cargas ou plastificantes. O plastificante, quando presente, pode ser selecionado entre, por exemplo, polietileno glicóis, glicerol e sorbitol. Um plastificante preferido é sorbitol junto com uma pequena parte de glicerol. Um montante adequado de plastificante é, por exemplo, de 10 a 85 g, ou de 30 a 70 g, por exemplo, de 50 a 60 g de plastificante por 100 g de alginato.

A carga, quando presente, pode ser, por exemplo, celulose microcristalina. Uma quantidade adequada de carga pode ser 0-20%, por exemplo, 5-10% em peso da composição farmacêutica total. Entretanto, deve-se ter em mente que é uma característica muito vantajosa da invenção que, fora a composição de alginato, nenhum outro agente ou um nível muito baixo de outros agentes, como cargas e plastificantes, que influenciam as características físicas do filme, é necessário. Esta característica permite que um alto nível de ingrediente ativo seja incluído na composição em filme da invenção. O ingrediente ativo, quando presente em grande quantidade pode por si só contribuir para as propriedades vantajosas do filme, como propriedades superficiais adequadas.

As propriedades mecânicas do filme da invenção são muito satisfatórias, em particular o filme é flexível, isto é, permite a curvatura e dobradura sem ruptura e tem uma resistência a tração muito boa.

Com o uso da composição formadora de filme baseada em alginato, definida acima, uma formulação de acordo com a invenção pode ser

preparada, na forma de um filme contendo um ou vários ingredientes biologicamente ativos.

Os termos "ingrediente biologicamente ativo", "ingrediente ativo", "substância ativa" e "substância biologicamente ativa", são usados intercambiavelmente aqui e considera-se que incluem qualquer substância tendo uma atividade ou efeito biológica(o) desejada(o) quando administrada a um mamífero de acordo com a invenção. O ingrediente/substância ativa, pode ser, por exemplo, um ingrediente terapeuticamente ativo. Pode também ser um ingrediente biologicamente ativo que, apesar disso, não é geralmente considerado como um preparado farmacêutico, por exemplo, um preparado naturopático. Como exemplo de um ingrediente ativo não farmacêutico, um estimulante ou um nutracêutico podem ser mencionados, o último geralmente definido como uma substância que pode ser considerada um alimento ou parte de um alimento e provê benefícios médicos ou de saúde, incluindo a prevenção e tratamento de doença. Outras substâncias biologicamente ativas podem ter os dois usos, terapêutico e não-terapêutico.

O termo "superfície úmida" neste contexto, preferivelmente refere-se a uma superfície tendo uma umidade preferivelmente similar àquela de uma mucosa ou córnea normalmente hidratada de um mamífero, mas também a uma superfície um pouco menos úmida como a encontrada dentro do ouvido.

A formulação de filme de acordo com a invenção preferivelmente tem uma espessura de 0,1 a 2 mm, por exemplo, 0,2 a 1 mm, ou de 0,2 a 0,6 mm, por exemplo, 0,5 mm.

A dose unitária pode ser qualquer área superficial adequada levando em conta a concentração do ingrediente ativo no filme e a dosagem adequada a ser administrada. Como um exemplo, uma dose unitária tendo uma área superficial de 1 cm² a 10 cm² pode ser selecionada quando o filme deve ser aplicado dentro da cavidade oral, enquanto uma área superficial menor,

como de 0,04 cm² a 1 cm² pode ser preferível quando o filme deve ser aplicado no olho. Estará dentro do conhecimento de um especialista adaptar o tamanho e formato do filme de dosagem unitária levando em conta parâmetros como carga do(s) ingrediente(s) ativo(s) dentro do filme, a dosagem necessária, o local de administração no corpo do mamífero etc..
5 Além disso, deve-se ter em mente que o filme de dosagem unitária pode ter qualquer tamanho apropriado para se adequar ao local de administração do ingrediente ativo, por exemplo, pode ser retangular, circular, oblongo, oval etc.

10 A formulação de filme da invenção pode conter até 85% em peso da formulação total, de um ou vários ingrediente ativos, por exemplo, até 70% em peso, ou até 60% em peso, como mais de 20% em peso, ou mais de 30% em peso, por exemplo mais de 40% em peso. Deve, no entanto, ser entendido, que é também contemplado que a formulação de filme da invenção
15 pode conter um nível muito baixo de ingrediente ativo, se isso for, por qualquer razão, desejado, por exemplo, se o ingrediente ativo deve ser distribuído em uma dosagem muito pequena. Assim, se preferível, a formulação de filme pode conter ingrediente ativo em um nível muito baixo, por exemplo, tão baixo quanto 0,000001% em peso. Os ingredientes ativos
20 podem ser selecionados entre todas as substâncias ativas presentemente conhecidas e – no futuro – daquelas que são presentemente desconhecidas.

Assim, de acordo com um aspecto, a invenção provê uma forma de dosagem unitária de um filme tendo uma área superficial e espessura selecionadas e contendo um ingrediente ativo em uma concentração definida.

25 O ingrediente ativo, que deixa a formulação tipo filme da invenção, em dissolução, para se difundir através da interface, alcançará o tecido subjacente e a circulação sanguínea, de modo a permitir não só administração local, mas também sistêmica, enquanto se evita essencialmente o metabolismo de primeira passagem e digestão gastrointestinal.

Além do(s) ingrediente(s) ativo(s) a formulação em filme da invenção pode conter qualquer aditivo fisiologicamente (por exemplo, não tóxico no nível adicionado) e/ou farmacologicamente aceitável, como um ou mais agentes flavorizantes (mascaradores de gosto) e/ou agentes colorantes.

5 Exemplos de agentes flavorizantes são sorbitol, menta, flavorizante de laranja, flavorizante de cereja, e extrato de oxicoco. Exemplos de agentes colorantes são dióxido de titânio e cor verde ou vermelha próprias para alimentos.

O pH do filme influencia a taxa de dissolução do filme. Geralmente, um filme tendo um pH de 6 a 9, por exemplo, de 8 a 9, tem uma

10 taxa de dissolução ótima em contato com uma superfície úmida.

O tempo de dissolução de um filme de acordo com a invenção é adicionalmente proporcional à espessura de filme e à concentração de quaisquer partículas no filme.

O especialista, levando em conta o tempo desejado de

15 dissolução para uma dada aplicação, será capaz de selecionar uma espessura de filme adequada, simplesmente preparando filmes com uma faixa de diferentes espessuras e testando os referidos filmes quanto ao tempo de dissolução.

A substância ativa pode ser dissolvida na solução de filme, e/ou pode não ser dissolvida e estar presente na mesma, por exemplo como

20 uma emulsão ou suspensão. Por exemplo, a substância ativa pode estar presente como uma suspensão de partículas. Neste caso, como indicado acima, o tempo de dissolução será um pouco maior devido à presença de material particulado no filme.

O especialista será capaz de determinar a espessura e a superfície de dosagem unitária requeridas levando em conta o nível de material particulado e o tempo de dissolução desejado, se necessário com

25 realização de testes simples.

Em uma modalidade da invenção, o filme da invenção é

fornecido com um texto impresso ou imagens impressas, como marca, nome comercial, indicação de dosagem, um símbolo etc.

Em uma modalidade da invenção, a formulação de filme é uma composição farmacêutica em filme. "Composição farmacêutica em filme", ou
5 " formulação farmacêutica em filme " etc., neste contexto, incluem uma composição de acordo com a invenção na forma de um filme, contendo quaisquer dos ingredientes biologicamente ativos como definido acima, a saber, qualquer substância tendo uma atividade ou efeito biológico desejado quando administrada a um mamífero, e cuja substância seja útil em terapia.

10 A presente invenção também se refere ao uso da composição farmacêutica em filme da invenção para terapia, especialmente para terapia de nicotina e terapia analgésica.

As propriedades muito vantajosas da formulação farmacêutica da invenção no tratamento de distúrbios mencionados acima, bem como no
15 tratamento de várias outras doenças que se apresentarão prontamente para o especialista na técnica, ficarão óbvias à luz da descrição.

Deve ser notado que a composição farmacêutica em filme de acordo com a invenção pode ser administrada oralmente, nasalmente, retalmente, intravaginalmente, topicamente, através de feridas, dos ouvidos e
20 dos olhos de um paciente. Quando administrada através dos olhos de um paciente, a composição farmacêutica em filme é preferivelmente aplicada na parte inferior do olho diretamente na córnea.

Quando o filme é usado como meio de administração de um ingrediente ativo ao olho, isto pode ser feito em substituição a colírios ou
25 pomadas, com vantagens óbvias. Na verdade, colírios podem ser de difícil administração no que tange a obtenção de uma dose homogênea e precisa. Além disso, pomadas ou outras formulações semi-líquidas frequentemente são fornecidas em embalagens, como tubos ou frascos, com vida de prateleira bastante curta após a abertura, devido, por exemplo, a dano por bactérias, de

modo que em muitos casos a embalagem deve ser descartada enquanto ainda não está vazia. A formulação da invenção, por outro lado, é fácil de aplicar em uma dosagem precisa e controlada e pode ser fornecida em embalagens de dosagens individuais, por exemplo em embalagens tipo ampola, em envelopes
5 estanques ou de qualquer outra forma adequada, como será óbvio para a pessoa com habilidade na técnica.

O filme da invenção pode ser usado para transferência de várias substâncias ao corpo e para uma faixa de diferentes finalidades.

Como as propriedades do filme são aderir e dissolver
10 rapidamente e completamente em contato com tecido úmido, liberando, desta forma, substância em solução, a aplicação mais aparente será transferir substâncias localmente. Exemplos de distúrbios locais são infecções microbianas no trato respiratório superior e no trato genital, inflamações locais em músculos ou juntas, distúrbios de pele como psoríase, cicatrização
15 de feridas ou para controle de dor local.

No entanto, compostos liberados do filme podem também ser absorvidos pelo tecido circundante e adicionalmente distribuído para o resto do corpo pela corrente sanguínea. Este conceito de transferência rápida e eficiente para a corrente sanguínea com poucos efeitos colaterais foi mostrado
20 para muitas substâncias por administração das substâncias retalmente. Entretanto, o uso de formulações retais não é largamente utilizado possivelmente devido a inconveniência de administração e por causa da tradição da utilização de comprimidos para administração oral.

Filmes também podem ser usados para transferir certas
25 substâncias ao corpo que são vagarosamente absorvidas pela mucosa, por, por exemplo, liberação da substância na cavidade oral para ser engolida, para uma transferência lenta para o intestino.

Para ilustrar como a transferência baseada em filme pode ser usada para vários distúrbios, alguns exemplos são fornecidos abaixo:

O filme pode ser usado para tratar distúrbios do estômago, onde as substâncias são transferidas do “lado do soro” em vez do lado gástrico ou por absorção do intestino e após a passagem do fígado. Distúrbios típicos do estômago tratáveis por transferência por filme seriam os sintomas relacionados a acidez, como gastrite, úlceras, refluxo ou infecções causadas por *Helicobacter pylori*. Os tipos de substâncias que podem ser usadas incluem agentes antimicrobianos, antagonistas de receptores-2 de histamina e inibidores de bomba de prótons.

Como o filme pode transferir substâncias sem necessidade de engolir com água como com os comprimidos, a invenção é muito útil para qualquer medicação onde o distúrbio dos pacientes pode torná-los incapazes de engolir ou manter o medicamento no corpo. Distúrbios típicos são AVC, enxaqueca, condições cardíacas agudas e pacientes com canal de digestão obstruído, enjôo, náusea e outras situações onde água não esteja disponível ou não possa ser engolida. Muitos tipos diferentes de substâncias podem ser usadas, entre elas substâncias que agem no CNS como antagonistas de receptores de serotonina, comprimidos para enjôo sem prescrição e várias substâncias antiinflamatórias.

Outro distúrbio onde a tecnologia de filme descrita neste pedido pode ser usada é obesidade. Na verdade, pacientes obesos podem ser cirurgicamente tratados (tendo partes de seu estômago ou do intestino removidas) de modo a reduzir a absorção de substâncias do intestino. Transferência de medicamento por preparações em filme que possuem seus efeitos no sistema nervoso não seria afetada pela história cirúrgica gastrointestinal dos pacientes. Um exemplo de um tipo de substância que pode ser transferido em uma formulação em filme de acordo com a invenção é sibutramina.

Um grupo interessante de substâncias inclui os peptídeos e proteínas. Substâncias deste grupo não podem ser facilmente tomadas pela

boca penetrando no intestino já que serão digeridos por enzimas (proteases e peptidases) presentes tanto no estômago como no intestino. Entretanto, peptídeos e certas proteínas podem ser absorvidos através do tecido mucoso após liberação do filme já que, em contraste com o intestino, há pouca
5 atividade de peptidase na boca.

Já que o filme derrete na boca, não possui aditivos de açúcar e não precisam ser engolidos serão muito adequados para terapia oral de diabetes. Exemplos de classes de substâncias adequadas são os derivados de sulfoneuridos, biguanida.

10 Pacientes que são candidatos muito adequados para transferência em filme de substâncias são idosos e crianças. Estes dois grupos de pacientes estão tipicamente recebendo mais medicamento do que a média e freqüentemente não são capazes de se auto-medicar apropriadamente. Idosos freqüentemente tomam remédio para dormir e para distúrbios tipicamente
15 associados com o processo de envelhecimento como demência, doença de Parkinson, mal de Alzheimer, ansiedade, depressão e deficiências de vitaminas, nutrientes e co-fatores. As classes de substâncias desse grupo de pacientes incluem grupos que agem no CNS, agentes antimicrobianos e co-fatores de baixo peso molecular.

20 Em uma modalidade da invenção, é fornecido um método de preparo de um filme contendo como agente formador de filme um sal de alginato de cátion monovalente ou uma mistura de sais de alginato contendo pelo menos um sal de alginato de cátion monovalente, o referido agente formador de filme sendo tal que uma solução aquosa a 10% do mesmo em
25 uma temperatura de 20°C tem uma viscosidade de 100-1000 mPas, medida em uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com o uso de um viscosímetro Brookfield com um fuso No. 2, preparando uma solução do referido agente formador de filme, distribuindo a solução sobre uma superfície sólida, e permitindo que a solução seque sobre a superfície.

Para distribuir uma solução ou composição sobre uma superfície sólida a solução ou composição pode simplesmente ser despejada sobre a mesma e/ou ser espalhada homoganeamente sobre a superfície, por exemplo com o uso de uma lâmina de estiramento ou equipamento similar.

5 Uma formulação de filme de acordo com a presente invenção, contendo pelo menos um ingrediente ativo, pode ser preparada, por exemplo, dissolvendo o(s) ingrediente(s) ativo(s) em um solvente adequado; opcionalmente ajustando o pH da solução de ingrediente(s) ativo(s) a um valor próximo a pH neutro ou alcalino; opcionalmente adicionando
10 plastificante e celulose microcristalina, bem como qualquer outro aditivo fisiologicamente e/ou farmacologicamente aceitável; adicionando uma composição de sal de alginato que é tal que a solução aquosa a 10% do mesmo em uma temperatura de 20°C tenha uma viscosidade de 100-1000 mPas medida em uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com o uso de um
15 viscosímetro Brookfield com um fuso No. 2; e processando a solução para obter um filme.

Um solvente adequado para dissolução do(s) ingrediente(s) ativo(s) pode ser, por exemplo, água ou um álcool, por exemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, ou t-butanol. Dependendo da solubilidade e
20 estabilidade do(s) ingrediente(s) ativo(s), a solução dos mesmos pode ser ajustada a um pH de 6-10, por exemplo, 8-10, ou 8-9. Para isto, qualquer agente de ajuste de pH que seja compatível com o uso pretendido e com os outros ingredientes da composição pode ser usado, por exemplo, um sistema de tamponamento adequado, hidróxido de sódio aquoso, hidróxido de
25 potássio aquoso, bicarbonato de sódio etc.

Em uma modalidade de um método de preparo de uma formulação de filme de acordo com a invenção contendo pelo menos um ingrediente ativo, o(s) ingrediente(s) ativo(s) e os alginato(s) são simplesmente dissolvidos juntos em um solvente ou mistura de solventes

adequada e a solução é, então, processada formando um filme e deixada secar.

Em outra modalidade, o ingrediente ativo é acrescentado à solução de alginato de modo a fornecer uma emulsão ou suspensão de ingrediente ativo na solução de alginato.

5 Em uma outra modalidade, a composição formadora de filme da invenção pode conter tanto ingredientes ativos dissolvidos como não dissolvidos. Como um exemplo, a composição formadora de filme da invenção pode conter uma combinação de ingrediente ativo dissolvido na solução de alginato e ingrediente ativo suspenso na solução.

10 Após distribuir a composição formadora de filme, opcionalmente contendo qualquer ingrediente ativo, sobre a superfície sólida, a composição é deixada secar na superfície. A formulação de filme seca de acordo com a invenção contém preferivelmente uma distribuição homogênea de ingrediente(s) ativo(s) solubilizados ou suspensos. Isto contribui para a
15 transferência muito vantajosa do ingrediente ativo através da superfície úmida à qual o filme é aderido. Assim, quando aderido à superfície úmida do corpo, como uma mucosa ou uma córnea, o filme se dissolverá rapidamente e na dissolução do filme um gradiente de concentração do ingrediente ativo será rapidamente estabelecido na interface do filme e da superfície úmida, dando
20 origem a uma difusão de ingrediente ativo através desta interface. O ingrediente ativo penetrará, assim, no corpo, deixando o filme à medida que este se dissolve.

 Em uma modalidade, ingrediente ativo é aplicado ao filme da invenção após a formação do filme, filme esse que pode ou não conter (outro)
25 ingrediente ativo. Assim, um ingrediente ativo pode ser aplicado, por exemplo, como um spray aerossol sobre um filme seco ou úmido. Um ingrediente ativo pode também ser aplicado como um pó sobre o filme. Além disso, um flavorizante pode ser aplicado da mesma forma.

 O processamento de uma solução de modo a obter um filme

seco pode incluir as etapas de vazar uma solução em um suporte e deixar o filme úmido secar. A secagem é, preferivelmente, realizada em uma temperatura ambiente, por exemplo, de 17-25°C, e sob uma atmosfera normal por um período de tempo de, por exemplo, 10 horas. A secagem pode também ser realizada sob atmosfera seca ou sob uma pressão inferior à atmosférica. No caso em que o(s) ingrediente(s) ativo(s) não sejam susceptíveis à degradação térmica, a secagem pode ser acelerada aumentando a temperatura até, por exemplo, 35°C.

O filme assim obtido pode, então ser conformado ao tamanho e forma apropriados, como por punção ou corte. Opcionalmente, antes do processamento da solução em filme, quaisquer bolhas de ar podem ser removidas, por exemplo, por aquecimento moderado ou usando vácuo.

A formulação de filme de acordo com a presente invenção apresenta, por exemplo, as seguintes vantagens:

- 15 - a produção dos filmes é reproduzível;
- não são necessários plastificantes ou cargas;
- o filme pode ser plissado e enrolado sem qualquer risco de pregar, fissurar ou quebrar;
- o filme possui uma boa resistência a tração superficial (ruptura);
- 20 - uma quantidade relativamente grande de ingrediente(s) ativo(s) pode ser incluída no filme;
- não há necessidade de tratamento térmico no processo de preparação;
- 25 - o(s) ingrediente(s) ativo(s) é/são metabolizado(s) rapidamente sem qualquer ruptura no estômago, permitindo uma dosagem menor e menos efeitos colaterais negativos; assim, o filme pode ser administrado sem qualquer preocupação com a ingestão de refeições;
- quando aplicado na boca, há um risco menor de se cuspir o

- filme fora, já que o filme adere às membranas mucosas da boca;
- não ficam resíduos na boca após administração oral ou bucal;
 - texto ou números podem ser facilmente impressos no filme;
 - o filme pode ser milimetrado e cortado no comprimento e
- 5 forma desejados (por exemplo, em forma circular, oval, quadrada, retangular etc.);
- a dose pode ser facilmente adaptada individualmente a cada
- paciente;
- não há necessidade de se revestir com açúcar ou qualquer
- 10 outra cobertura, tornando a produção mais simples e menos cara; e
- o filme é isento de lactose (que pode causar reações alérgicas) e gelatina.

Os exemplos específicos abaixo devem ser considerados como meramente ilustrativos, e não limitativos do restante da divulgação de

15 qualquer maneira. Sem elaboração adicional, acredita-se que um especialista na técnica pode, com base na descrição aqui apresentada, utilizar a presente invenção em sua extensão mais completa. Todas as publicações aqui citadas são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

Pela expressão "compreendendo/compreender" quer-se dizer

20 "incluindo/incluir sem se limitar a". Assim, outros ingredientes podem ser incluídos.

EXEMPLO 1

Uma formulação de filme de acordo com a invenção foi preparada com o uso dos seguintes ingredientes:

- 25
- 12 g de alginato de sódio correspondente a Protanal® LFR 5/60 tendo uma viscosidade de 300- 700 mPas como uma solução aquosa a 10% e tendo uma temperatura de 20°C;
 - 80 g de água destilada
 - 3 g de sorbitol

- 2 g de glicerol
- 2 g de extrato de oxicoco
- 1 gota de corante verde próprio para alimentos
- hidróxido de sódio
- 5 - 5 g de paracetamol (como ingrediente farmacêutico ativo).

O ingrediente farmacêutico ativo foi misturado com água e o pH ajustado a cerca de 8- 8,5 por adição de NaOH aquoso. Os plastificantes, flavorizantes e colorantes foram acrescentados. O Protanal® LFR 5/60 foi, então, adicionado à solução aquosa acima mencionada em temperatura ambiente, em pequenas porções e misturado até obtenção de uma solução homogênea.

A solução foi aplicada a uma placa de vidro de 900 cm² como suporte, por meio de uma lâmina de estiramento para aplicação de filme úmido. A espessura foi ajustada a 0,8-1 mm. O filme foi seco por cerca de 12 horas em temperatura ambiente em pressão atmosférica, fornecendo uma perda aproximada de 30% da espessura do filme.

A área superficial preparada do filme foi de 900 cm². A partir deste filme, unidades de dosagem de tamanho adequado podem ser obtidas. Como um exemplo, um filme de dosagem unitária de 6 cm² contém, aproximadamente 33 mg de paracetamol.

Quando colocado dentro da boca, contra o palato, o filme de dosagem unitária aderiu praticamente de imediato ao mesmo e se dissolveu em 1,5 minutos sem deixar qualquer resíduo.

EXEMPLO 2

Procedendo, de maneira geral, como no EXEMPLO 1 uma formulação de filme de acordo com a invenção foi preparada com o uso dos seguintes ingredientes:

- 12 g de alginato de sódio correspondente a Protanal® LFR 5/60 tendo uma viscosidade de 300- 700 mPas como uma solução aquosa a

10% e tendo uma temperatura de 20°C;

- 80 g de água destilada
- 3 g de sorbitol
- 2 g de glicerol
- 5 - 2 g de extrato de oxicoco
- 1 gota de corante verde próprio para alimentos
- hidróxido de sódio
- 12 g de paracetamol (como ingrediente farmacêutico ativo).

Um filme de dosagem unitária de 6 cm² contém
10 aproximadamente 80 mg de paracetamol.

EXEMPLO 3

Uma formulação de filme de acordo com a invenção foi preparada com o uso dos seguintes ingredientes:

15 - 12 g de alginato de sódio correspondente a Protanal® LFR 5/60 tendo uma viscosidade de 300- 700 mPas como uma solução aquosa a 10% e tendo uma temperatura de 20°C;

- 80 g de água destilada
- 3 g de sorbitol
- 2 g de glicerol
- 20 - 2 g de extrato de oxicoco
- 1 gota de corante verde próprio para alimentos
- 6 g de ibuprofeno (como ingrediente farmacêutico ativo)

dissolvido em etanol.

Ibuprofeno foi dissolvido em um pequeno volume de etanol e
25 a solução foi misturada com água, resultando na precipitação de cristais de ibuprofeno. Os plastificantes, flavorizantes e colorantes foram acrescentados. O Protanal® LFR 5/60 foi, então, adicionado em temperatura ambiente, em pequenas porções e misturado até a obtenção de uma suspensão homogênea branca leitosa de cristais de ibuprofeno.

38/

A suspensão foi aplicada a uma placa de vidro de 900 cm² como suporte por meio de uma lâmina de estiramento para aplicação de filme úmido. A espessura foi ajustada a 0,8-1 mm. O filme foi seco por cerca de 12 horas em temperatura ambiente em pressão atmosférica, fornecendo
5 aproximadamente uma perda de 30% da espessura do filme.

A área superficial preparada do filme foi de 900 cm². Deste filme podem ser obtidas unidades de dosagem de tamanho adequado. Como um exemplo, uma dosagem unitária de filme de 6 cm² continha aproximadamente 40 mg de ibuprofeno.

10 Quando colocado dentro da boca, contra o palato, o filme de dosagem unitária aderiu praticamente de imediato ao mesmo e se dissolveu em 1,5 minutos sem deixar qualquer resíduo.

EXEMPLO 4

Procedendo, de maneira geral, como no EXEMPLO 1, mas
15 usando tampão aquoso de bicarbonato para regular o pH da composição formadora de filme, uma formulação de filme de acordo com a invenção foi preparada com o uso dos seguintes ingredientes:

- 12 g de alginato de sódio correspondente a Protanal® LFR
5/60 tendo uma viscosidade de 300- 700 mPas como uma solução aquosa a
20 10% e tendo uma temperatura de 20°C;

- 80 g de tampão aquoso de bicarbonato de sódio pH 8 – 8,5
- 3 g de sorbitol
- 2 g de glicerol
- 2 g de extrato de oxicoco
25 - 1 gota de corante verde próprio para alimentos
- 5 g de ácido acetil salicílico (como ingrediente farmacêutico ativo).

Um filme de dosagem unitária de 6 cm² contém aproximadamente 33 mg de ácido acetil salicílico.

EXEMPLO 5

Procedendo, de maneira geral, como no EXEMPLO 1 uma formulação de filme de acordo com a invenção foi preparada com o uso dos seguintes ingredientes:

- 5 - 12 g de alginato de sódio correspondente a Protanal® LFR 5/60 tendo uma viscosidade de 300- 700 mPas como uma solução aquosa a 10% e tendo uma temperatura de 20°C;
- 80 g de água destilada
- 2 g de extrato de oxicoco
- 10 - 1 gota de corante verde próprio para alimentos
- hidróxido de sódio
- 12 g de paracetamol (como ingrediente farmacêutico ativo).

Um filme de dosagem unitária de 6 cm² contém aproximadamente 80 mg de paracetamol.

- 15 O filme preparado sem plastificante é mais quebradiço, mas se dissolve muito rapidamente, em contato com uma superfície úmida.

EXEMPLO 6

Uma formulação de filme de acordo com a invenção foi preparada com o uso dos seguintes ingredientes:

- 20 - 11 g de alginato de sódio correspondente a Protanal® LFR 5/60 tendo uma viscosidade de 300- 700 mPas como uma solução aquosa a 10% e tendo uma temperatura de 20°C;
- 80 g de tampão aquoso de fosfato de potássio pH 8,5, 0,1 M
- 2 g de glicerol
- 25 - 3g de sorbitol
- 5,5 g de bitartarato de nicotina (como substância biologicamente ativa).

O ingrediente ativo foi misturado com o tampão. Glicerol e sorbitol foram acrescentados. O Protanal® LFR 5/60 foi, então, acrescentado

à solução aquosa assim preparada em temperatura ambiente em pequenas porções e misturado até a obtenção de uma solução homogênea.

A solução foi aplicada a uma placa de vidro de 1200 cm² como suporte por meio de uma lâmina de estiramento para aplicação de filme úmido. A espessura de filme úmido foi ajustada a aproximadamente 0,3 mm. O filme foi seco por cerca de 12 horas em temperatura ambiente em pressão atmosférica, fornecendo aproximadamente uma perda de 30% da espessura do filme. Deste filme, tendo uma espessura de filme seco de aproximadamente 0,2 mm, foram cortados filmes de dosagem unitária de 3 cm².

Quando colocado dentro da boca, contra o palato, o filme de dosagem unitária aderiu praticamente de imediato ao mesmo e se dissolveu em 1,5 minutos sem deixar qualquer resíduo.

EXEMPLO 7

Com o uso da mesma composição formadora de filme e procedimento do EXEMPLO 6, um filme de bitartarato de nicotina foi preparado, tendo uma espessura de filme úmido de aproximadamente 0,15 mm, e uma espessura de filme seco de aproximadamente 0,1 mm. Unidades de dosagem de 3 cm², quando colocado dentro da boca, se dissolveu em 45 segundos sem deixar qualquer resíduo.

EXEMPLO 8

Procedendo, de maneira geral, como no EXEMPLO 1 uma formulação de filme de acordo com a invenção foi preparada com o uso dos seguintes ingredientes:

- 11 g de alginato de sódio correspondente a Protanal® LFR 5/60 tendo uma viscosidade de 300- 700 mPas como uma solução aquosa a 10% e tendo uma temperatura de 20°C;
- 80 g de água destilada
- 3 g de sorbitol
- 2 g de glicerol

- 6 g de paracetamol (como ingrediente farmacêutico ativo).

Filmes de diferentes espessuras de filme seco foram preparados e testados quanto ao tempo de dissolução em contato com a superfície úmida do palato da boca. Os resultados são reportados na Tabela 1, aqui abaixo.

Tabela 1: Tempo de dissolução em função da espessura de filme seco de um filme da invenção

Espessura aproximada de filme seco (mm)	Tempo de dissolução (segundos)
< 0,05 mm	1 - 2
0,05 - 0,1 mm	5 - 8
0,1 - 0,15 mm	10 - 12
0,15 - 0,3	Aproximadamente 20

Os mesmos filmes foram também preparados com adição de óleo de menta como agente flavorizante. O flavorizante mascarou eficientemente o gosto do paracetamol sem influenciar notavelmente o tempo de dissolução do filme

Em geral, a transferência do ingrediente ativo por meio de uma formulação de filme de acordo com a invenção é surpreendentemente mais eficiente do que pelo uso, por exemplo, de uma formulação oral. Como exemplo, um filme de dosagem unitária de um ingrediente ativo como exemplificado acima mostra um efeito terapêutico requerido, quando transferido, por exemplo, para um humano adulto, embora contendo uma quantidade de ingrediente ativo correspondente a somente uma fração da que é usualmente administrada por rota oral para obter o mesmo nível de efeito terapêutico, como analgesia.

EXEMPLO 9

Filmes obtidos com o uso de um alginato tendo uma viscosidade de acordo com a invenção foram comparados com filmes obtidos com o uso de alginatos não de acordo com a invenção.

Os seguintes ingredientes foram usados:

- 11 g de alginato A, B ou C (como definido na Tabela 1,

abaixo)

- 3 g de glicerol
- 4 g de sorbitol
- 80 g de água destilada

5 Uma solução aquosa de glicerol e sorbitol foi preparada e o alginato foi acrescentado com agitação branda com pás rotativas no fundo do vaso de mistura. A solução foi misturada até a homogeneidade, sendo acrescentada água adicional, se necessário.

10 A solução foi aplicada a uma placa de vidro de 900 cm² como suporte por meio de uma lâmina de estiramento para aplicação de filme úmido. A espessura de filme foi ajustada a 1 mm. O filme foi seco por cerca de 12 horas em temperatura ambiente em pressão atmosférica. Características dos filmes obtidos com o uso de alginato A, B e C, respectivamente, são apresentadas na Tabela 2.

15 Tabela 2

Alginato	Nome do produto	Viscosidade*	Características de filme	Espessura de filme seco (mm)	Tempo de dissolução (min)
A (de acordo com a invenção)	Protanal® 5/60 LFR	< 10 **	Boa umectabilidade, adesivo à membrana mucosa da boca	~ 0,3	< 2
B (não de acordo com a invenção)	Protanal® LF120 M	20 – 70 ***	Pouca umectabilidade, não adesivo à membrana mucosa da boca	~ 0,3	18 - 21
C (não de acordo com a invenção)	Protanal® LF200 M	70 – 150***	Pouca umectabilidade, não adesivo à membrana mucosa da boca	~ 0,3	>20

* Medida em uma solução a 1% em uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com o uso de um viscosímetro de Brookfield com um fuso No. 2.

** Correspondente a uma viscosidade de 300-700 mPas como uma solução aquosa a 10%.

*** Correspondente a uma viscosidade de mais de 1000 mPas como uma solução aquosa a 10%.

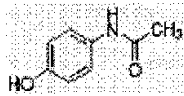
EXEMPLO 10

Cinco compostos com usos terapêuticos diferentes e com naturezas químicas diferentes foram selecionados para estudar se eles

poderiam ser incluídos na forma de dosagem tipo filme e com propriedades de transferência mantidas (integridade estrutural do filme, aderência firme à mucosa, dissolução rápida em condições úmidas, liberação da substância quando dissolvido).

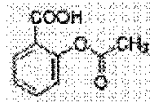
5 Substância 1: Paracetamol (N-Acetil-p-aminofenol ou 4'-Hidroxiacetanilida) pKa 9,5, Mw 151,2

Somente ligeiramente solúvel em água



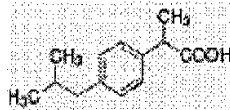
Substância 2: Ácido acetil salicílico; 2-Acetoxibensoesyrá
pKa 3,5, Mw 180,16

10 1 g/100 g de água



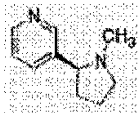
Substância 3: Ibuprofeno; ácido p-Isobutil hidratrópico
pKa 4,8, Mw 206,29

ligeiramente solúvel em água



15 Substância 4: Nicotina; (S)-3-(1-Metil-2-pirrolidinil)piridina
pKa 8,5, Mw 162,23

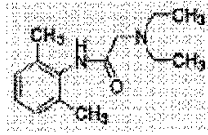
líquido miscível com água



Substância 5: Lidocaína; Dietilaminoacet-2,6-xilidida
pKa 7,9, Mw 234,34

sal cloridrato se dissolve em água

63



Como pode ser visto pelas fórmulas químicas, estes compostos diferem em tamanho, pKa, solubilidade em água, tipo de sistemas de anel, presença de grupos básicos (grupos amina) e ácidos (carboxílicos) (todas as substâncias são mostradas como totalmente protonadas), etc.

- 5 Paracetamol, nicotina e lidocaína possuem altos valores de pKa, 7,9-9,5. Ibuprofeno e ácido acetil salicílico possuem baixos valores de pKa, 3,5-4,8. Os valores de pKa mostram que as primeiras três substâncias são básicas enquanto que os dois últimos compostos são ácidos. Paracetamol e ibuprofeno são reportados como somente ligeiramente solúveis em água e as
- 10 substâncias básicas e ácidas precisam estar em pH baixo ou alto.

- A despeito da grande variabilidade de propriedades físicas refletidas nas diferentes propriedades de solubilidade destas substâncias todas são passíveis de serem formuladas em uma formulação de filme de acordo com a invenção com todas as propriedades positivas mantidas, indicando que
- 15 as formulações de filme da invenção são essencialmente úteis, independentemente do valor de pKa de uma substância ativa a ser aqui incorporada. Geralmente, substâncias que possuem valores de pKa entre cerca de 1 e 14, como entre 2 e 12, ou entre 3 e 10, por exemplo, entre 3,5 e 9,5, poderão ser formuladas com a tecnologia de filme da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Filme bioadesivo, caracterizado pelo fato de que compreende como agente formador de filme, um sal de alginato de cátion monovalente ou uma mistura de sais de alginato contendo pelo menos um sal de alginato de cátion monovalente, o agente formador de filme tendo um teor de guluronato (G) médio de 50 a 85% em peso, um teor de manuronato (M) médio de 15 a 50% em peso, um peso molecular médio de 30.000 g/mol a 90.000 g/mol e sendo tal que uma solução aquosa a 10% do mesmo em uma temperatura de 20°C tenha uma viscosidade de 100-1000 mPas, medida em uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com o uso de um viscosímetro Brookfield com um fuso No. 2.
2. Filme de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que o cátion monovalente é selecionado entre Na^+ , K^+ e NH_4^+ .
3. Filme de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, caracterizado pelo fato que o sal de alginato de cátion monovalente compreende de 25 a 35% em peso de β -D manuronato.
4. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato que o sal de alginato de cátion monovalente contém de 65 a 75% em peso de α -D guluronato.
5. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-4, caracterizado pelo fato de conter um plastificante.
6. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-5, caracterizado pelo fato de conter uma carga.
7. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-6, caracterizado pelo fato de ter uma espessura de 0,1 a 2 mm.
8. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-7, caracterizado pelo fato de que, em contato com uma superfície úmida, se dissolve em um período de tempo inferior a 2 minutos.
9. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-8,



caracterizado pelo fato de conter pelo menos uma substância biologicamente ativa.

10. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-9, caracterizado pelo fato de conter pelo menos uma substância terapêuticamente
5 ativa.

11. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-10, caracterizado pelo fato de conter pelo menos uma substância biologicamente ativa e/ou substância terapêuticamente ativa selecionada entre agentes antimicrobianos, antagonistas de receptores de histamina 2, inibidores de
10 bomba de prótons, antagonistas de receptores de serotonina, substâncias anti-inflamatórias, agentes que agem no CNS, peptídeos, proteínas, nicotina, análogos de nicotina e analgésicos.

12. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-11, caracterizado pelo fato que a composição contém substância biológica e/ou
15 terapêuticamente ativa em uma concentração de 0,000001% em peso a 85% em peso do peso total da composição.

13. Filme de acordo com a reivindicação 12 caracterizado pelo fato que a concentração é de 30% em peso a 80% em peso do peso total da
composição.

14. Filme de acordo com a reivindicação 13 caracterizado pelo fato que a concentração é de 50% em peso a 70% em peso do peso total da
20 composição.

15. Filme de acordo com quaisquer das reivindicações 1-14, caracterizado pelo fato de compreender pelo menos um aditivo
25 farmacêuticamente e/ou fisiologicamente aceitável.

16. Unidade de dosagem, caracterizada pelo fato de compreender um filme como definido em quaisquer das reivindicações 10-15.

17. Método de fabricação de um filme bioadesivo, caracterizado pelo fato de ser pela preparação de uma composição

10

compreendendo, como agente formador de filme, um sal de alginato de cátion monovalente ou uma mistura de sais de alginato contendo pelo menos um sal de alginato de cátion monovalente, o agente formador de filme tendo um teor de guluronato (G) médio de 50 a 85% em peso, um teor de manuronato (M) médio de 15 a 50% em peso, um peso molecular médio de 30.000 g/mol a 90.000 g/mol e sendo tal que a solução aquosa a 10% do mesmo em uma temperatura de 20°C tem uma viscosidade de 100-1000 mPas, medida em uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com o uso de um viscosímetro Brookfield com um fuso No. 2, distribuindo a composição sobre uma superfície sólida, e permitindo que a composição seque na superfície.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato que o cátion monovalente é selecionado entre Na^+ , K^+ e NH_4^+ .

19. Método de acordo com a reivindicação 17 ou a reivindicação 18, caracterizado pelo fato que o sal de alginato de cátion monovalente compreende de 25 a 35% em peso de β -D manuronato.

20. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 17-19 caracterizado pelo fato que o sal de alginato de cátion monovalente compreende de 65 a 75% em peso de α -D guluronato.

21. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 17-20, caracterizado pelo fato que a composição contém um plastificante.

22. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 17-21, caracterizado pelo fato que a composição contém uma carga.

23. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 17-22, caracterizado pelo fato que a composição contém pelo menos uma substância biologicamente ativa.

24. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 17-23, caracterizado pelo fato que a composição contém pelo menos uma substância terapeuticamente ativa.

25. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 17-

24, caracterizado pelo fato que a composição contém pelo menos um aditivo farmacêuticamente e/ou fisiologicamente aceitável.

26. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 17-25, caracterizado pelo fato que a composição contém pelo menos uma substância biologicamente ativa selecionada entre agentes antimicrobianos, antagonistas de receptores de histamina 2, inibidores de bomba de prótons, antagonistas de receptores de serotonina, substâncias antiinflamatórias, agentes que agem no CNS, peptídeos, proteínas, nicotina, análogos de nicotina e analgésicos.

27. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 17-26, caracterizado pelo fato que a composição contém substância biológica e/ou terapêuticamente ativa em uma concentração de 0,000001% em peso a 85% em peso do peso total da composição.

28. Método de acordo com a reivindicação 27 caracterizado pelo fato que a concentração é de 30% em peso a 80% em peso do peso total da composição.

29. Método de acordo com a reivindicação 28 caracterizado pelo fato que a concentração é de 50% em peso a 70% em peso do peso total da composição.

30. Método de acordo com quaisquer das reivindicações 17-29, caracterizado pelo fato de compreender o preparo de unidades de dosagem de filme.

31. Método de tratamento terapêutico de um mamífero, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao referido mamífero um filme como definido em quaisquer das reivindicações 9-15.

32. Uso de uma composição, caracterizado pelo fato de ser para preparar um filme bioadesivo, em que a referida composição compreendendo, como agente formador de filme, um sal de alginato de cátion monovalente ou uma mistura de sais de alginato contendo pelo menos um sal

de alginato de cátion monovalente, o agente formador de filme tendo um teor de guluronato (G) médio de 50 a 85% em peso, um teor de manuronato (M) médio de 15 a 50% em peso, um peso molecular médio de 30.000 g/mol a 90.000 g/mol e sendo tal que a solução aquosa a 10% do mesmo em uma temperatura de 20°C tem uma viscosidade de 100-1000 mPas, medida a uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com o uso de um viscosímetro Brookfield com um fuso No. 2.

RESUMO

“FILME BIOADESIVO, UNIDADE DE DOSAGEM, MÉTODOS DE FABRICAÇÃO DE UM FILME BIOADESIVO E DE TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM MAMÍFERO, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO”

5 Um filme compreendendo como agente formador de filme, um sal de alginato de cátion monovalente ou uma mistura de sais de alginato contendo pelo menos um sal de alginato de cátion monovalente, o agente formador de filme sendo tal que uma solução aquosa a 10% do mesmo em uma temperatura de 20°C tem uma viscosidade de 100-1000 mPas, medida
10 em uma taxa de cisalhamento de 20 rpm com o uso de um viscosímetro Brookfield com um fuso No. 2. Um método de preparação do filme. O filme é útil para administração de ingredientes ativos a um mamífero.