



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

(21) **PI0711246-7 A2**

(22) Data de Depósito: 04/06/2007
(43) Data da Publicação: 30/08/2011
(RPI 2121)



* B R P I O 7 1 1 2 4 6 A 2 *

(51) Int.Cl.:

A61K 9/00
A61K 9/20
A61K 9/70
A61K 31/19
A61K 31/196
A61K 31/515
A61K 31/5513

(54) Título: **FORMA DE DOSAGEM DE PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EM FORMA DE FOLHA PARA A TERAPIA DA DOR, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, USO DE UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO DA DOR E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM NA FORMA DE UMA FOLHA**

(30) Prioridade Unionista: 16/06/2006 DE 102006027793.7

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

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

(74) Procurador(es): MARTINEZ & MOURA BARRETO
S/S LTDA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007004954 de 04/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/144085 de 21/12/2007

(57) Resumo: FORMA DE DOSAGEM DE PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EM FORMA DE FOLHA PARA A TERAPIA DA DOR, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, USO DE UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO DA DOR E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM NA FORMA DE UMA FOLHA. Doenças ou lesões são usualmente acompanhadas de dor, com a dor propriamente dita sendo agora considerada como uma doença e ocorrendo crescentemente como um sintoma independente. A presente invenção está relacionada a formas de dosagem na forma de uma folha para a terapia da dor, com base em polímeros hidrofílicos, os quais rapidamente dissolvem ou desintegram em um ambiente aquoso e os quais liberam combinações de agentes ativos quando posicionados em um orifício do corpo ou em uma cavidade do corpo, e os quais são, preferivelmente, administrados oralmente, com a forma de dosagem contendo uma combinação de agentes ativos consistindo de um opióide e uma segunda substância na qual o segundo agente ativo é um anti-reumático não esteróide (NSAR) ou um antidepressivo.



"FORMA DE DOSAGEM DE PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EM FORMA DE FOLHA
PARA A TERAPIA DA DOR, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, USO DE UMA
COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO
DA DOR E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM NA FORMA
5 DE UMA FOLHA"

A presente invenção está relacionada a formas de
dosagem no formato de folhas para uma terapia contra dor, a qual
rapidamente dissolve ou desintegra em um ambiente aquoso e a qual
libera uma combinação de agentes ativos em um orifício do corpo ou
10 uma cavidade do corpo, e a qual é preferivelmente ministrada
oralmente, com pelo menos um agente ativo sendo um derivado de
opióide.

Doenças ou lesões são, usualmente, acompanhadas de
dor, com a dor propriamente dita, agora sendo considerada como uma
15 doença e ocorrendo crescentemente como um sintoma independente. Na
literatura médica, dor é algo definido como uma experiência
sensorial e emocional desagradável a qual é associada com lesões
que já ocorreram ou que são eminentes, ou algo que é compreendido
como tal.

Assim sendo, a dor pode ocorrer sem uma causa clara e
evidente, como um sintoma independente (dor primária). Esta forma
de dor primária não é uma exceção mas, ao invés, é sim uma regra.
Assim sendo, em 80% de todos os casos de dor na coluna, por
exemplo, nenhuma causa patológica pode ser encontrada, e o "disco
25 das vértebras", por exemplo, é responsável pela dor na coluna em
apenas 10% de todos os caso.

No caso das "dores de cabeça" também, a assim chamada
"dor primária" é a forma mais freqüente, isto significa que a dor
de cabeça não pode ser atribuída a uma doença como um sintoma da
30 mesma, mas a qual ocorre sem uma mudança patológica que possa ser

verificada.

Adicionalmente, há as desordens de dor crônica, com a dor sendo definida como algo "crônico" se a mesma durar por um período de mais do que 6 meses e a aflição causadora é tanto algo
5 difícil de tratar ou não é algo tratável, ou se a causa da dor não pode ser encontrada. Como uma regra, a dor crônica tem um forte impacto no psíquico dos pacientes com dor, a mesma acarreta e leva a depressão, e a mesma reduz, significativamente, a qualidade de vida do paciente.

10 Adicionalmente, resultados de pesquisas demonstraram que as condições de dor podem ser assimiladas pelo corpo. As dores que ocorrem repetitivamente acarretam em uma sensação de dor mais intensa e mais prolongada, uma vez que a dor freqüente reduz o limiar da dor. Por outro lado, a ministração de analgésicos em
15 longo prazo, freqüentemente, não produz o efeito permanente desejado e o tratamento das condições de dor, freqüentemente, requer até mesmo dosagens acrescidas ou agentes ativos mais potentes para assegurar que o paciente seja tratado de uma forma otimizada.

20 Na Alemanha, a dor é tratada inadequadamente, e este é o caso, em particular, no caso dos pacientes sofrendo dor como resultado de um câncer, ou no caso de dor pós-cirúrgica. Uma razão para o acima mencionado pode ser devido ao fato das restrições impostas pela lei de narcóticos e na caução por parte de médicos
25 clínicos gerais no que diz respeito a analgésicos os quais caem sob o domínio da lei mas os quais são extremamente eficazes. Uma outra causa pode ser algo devido à recusa de vários pacientes em tomar uma quantidade imensa de medicamentos, certos grupos de agentes ativos ou de altas dosagens, ligados ao medo dos efeitos
30 de drogas indesejados (Undesired Drug Effect = UDE) ou a

dependência as quais são associadas com isto, especialmente quando agentes ativos de opióides são ministrados.

No que diz respeito a este fator, deve ser levado em consideração que numa terapia de longo prazo envolvendo uma alta
5 dosagem, danos patológicos e dependência realmente ocorrem, algo que necessita uma descontinuidade ou uma mudança da medicação e, conforme for o caso, suspensão ou abstinência.

Além de a partir de uma dor crônica, dor aguda também requer tratamento; aqui o foco é menor no que diz respeito ao
10 alívio da dor em longo prazo, o que é mais importante é conseguir um rápido início da ação e um alívio associado da dor, propriamente dita.

Como já foi explicada, a dor constitui um impedimento considerável da qualidade de vida da pessoa afetada. Portanto, foi
15 um objetivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem que pode ser utilizada com toda a eficácia na terapia da dor e que seja de rápida ação mas, ao mesmo tempo em que requeira apenas uma baixa dosagem de agentes ativos. Adicionalmente, a forma de dosagem deveria ter uma boa conformidade, isto é, a ministração ao
20 paciente deveria ser o mais simples possível e o paciente não deveria ter reserva alguma no que diz respeito a tomar a medicação, por exemplo, no que seja relacionado ao tamanho da forma de dosagem ou algo similar. Adicionalmente, as desvantagens das formas de dosagem conhecidos, particularmente comprimidos,
25 devem ser evitadas.

Conforme acima mencionado, as condições de dor aguda necessitam uma terapia rápida e eficaz. Portanto, a forma de dosagem deveria ser adequada para uma rápida liberação do agente ativo e deveria assegurar um rápido início da ação. Por esta
30 razão, a desintegração da forma de dosagem e a liberação do agente

ativo deveriam ocorrer já no local da aplicação, no caso de formas de dosagem ministradas oralmente, por exemplo, já na cavidade bucal.

Adicionalmente, deveria ser possível aplicar as
5 formas de dosagens de uma maneira simples e direta com o objetivo de facilitar a ingestão também para os pacientes com dor crônica.

As formas de dosagens comuns, conforme aquelas usadas para a ministração de agentes ativos na terapia da dor são: comprimidos, cápsulas, supositórios ou injeções.

10 As injeções têm um efeito rápido, mas são difíceis de aplicar e não podem ser usadas, praticamente, em público; o mesmo é aplicável aos supositórios.

Os comprimidos e as cápsulas podem ser tomados facilmente, mas o início da ação é, como uma regra, demorado e o
15 agente ativo quando é absorvida via o trato gastrintestinal é sujeito ao "efeito de primeira passagem" de tal maneira que altas concentrações iniciais do agente ativo nos comprimidos ou cápsulas se fazem necessárias. Adicionalmente, como uma regra alguma forma de líquido se faz necessária para engolir a forma de dosagem, algo
20 que pode não ser encontrado disponível imediatamente. Adicionalmente, a dor pode tornar a ação de engolir e de mastigar mais difícil, de tal maneira que até mesmo a aplicação de comprimidos efervescentes, comprimidos para chupar ou comprimidos para mascar, freqüentemente, tornam-se um problema.

25 Adicionalmente, é do conhecimento geral usar comprimidos bucais ou sublinguais que liberam o agente ativo na cavidade bucal, de tal maneira que o agente ativo possa ser absorvido diretamente via a membrana da mucosa bucal.

A desvantagem de tais comprimidos é uma sensibilidade
30 bucal, freqüentemente desagradável e, devido a sua forma compacta,

apenas uma desintegração lenta dos comprimidos acontece, e, como uma consequência de tal fator, uma lenta liberação do agente ativo também acontece.

As formas de dosagem no formato de folhas similares a
5 tabletes, referidas como "tabletes" são conhecidos como sendo algo alternativo aos já conhecidos comprimidos bucais e sublinguais e por ter uma forma de dosagem particularmente vantajosa no que diz respeito à ministração trans mucosa dos agentes ativos.

Para tratar as condições de dor é, freqüentemente,
10 necessário usar vários agentes ativos com o objetivo de assegurar que o paciente receba uma terapia contra a dor otimizada. É exatamente esta combinação dos agentes ativos, a qual demanda uma ingestão restrita de acordo com um regime de ingestão para se conseguir o efeito desejado. Por esta razão, é desejável combinar
15 os possíveis agentes ativos em uma forma farmacêutica uma vez que isto tornará a ingestão mais fácil para o paciente e minimizará o risco de falsas aplicações.

Foi descoberto que o objetivo é alcançado pela ministração de formas na forma de uma folha fabricadas com uma
20 película de um polímero hidrofílico que desintegra na cavidade bucal, estes tabletes contendo pelo menos dois agentes ativos, um dos quais é selecionado a partir do grupo dos opióides e um segundo que é selecionado a partir do grupo dos anti-reumáticos não esteróides (non-steroidal antirheumatics = NSARs) ou a partir
25 do grupo dos antidepressivos.

A combinação dos agentes ativos na forma de dosagem de acordo com a invenção torna mais fácil para o paciente tomar ambos os agentes ativos. A absorção dos agentes ativos via a mucosa bucal, quando comparada a outras formas de dosagem
30 perorais, acarreta nas, por exemplo, vantagens que os pacientes

que também tem dificuldade para engolir ou os pacientes que recusam tomarem comprimidos, os medicamentos podem ser ministrados via a rota oral. Adicionalmente, o risco de erros de medicação é reduzido uma vez que o paciente só tem que tomar apenas um medicamento contendo ambos os agentes ativos. A conformidade e o sucesso terapêutico são portanto conseguidos e aperfeiçoados.

Adicionalmente, como um resultado da absorção direta do agente ativo via a membrana da mucosa, o tempo até o início que a ação ocorre é notavelmente reduzido de tal maneira que o paciente, dentro de um espaço de tempo extremamente curto, percebe que os sintomas desapareceram.

O fato que agentes ativos são combinados em um analgésico para a terapia da dor, com um agente ativo sendo um opióide, em particular, torna possível conseguir vantagens especiais. Assim sendo, por exemplo, um analgésico potente de rápida ação com uma meia vida curta e um analgésico menos potente e com uma ação menos rápida com uma meia vida longa, podem ser combinados para gerar alívio a um paciente rapidamente e por um período de tempo prolongado.

Adicionalmente, uma simples combinação de agente ativo pode conter agentes ativos com mecanismos diferentes de ação tendo um efeito de sinergia de tal maneira que como um resultado da atividade fisiológica diferente no que diz respeito a eliminar a dor, quantidades menores dos agentes ativos podem ser dosadas do que aquelas que seria o caso com composições de um simples componente.

É possível, de uma forma similar, ministrar um analgésico(s) e um agente ativo adicional, por exemplo um antidepressivo. Esta combinação é algo freqüentemente vantajoso para os indivíduos sofrendo a partir de uma dor crônica uma vez

que, conforme já foi acima explicado, a condição mental e a satisfação de viver são freqüentemente impedidas nestes indivíduos. Foi descoberto que a sensibilidade à dor é claramente mais alta em pacientes que se encontram em um estado emocional

5 abalado, do que em pacientes que se encontram num estado emocional equilibrado. Daí, portanto, a interação de antidepressivos para melhorar o humor e analgésicos como um todo, permite o uso de dosagens mais baixas do analgésico e daí portanto, aperfeiçoa a tolerância e a baixa de UDE.

10 Até mesmo quando os agentes ativos são combinados, uma ingestão consistente e uma boa conformidade do medicamento são pré-requisitos para assegurar uma eficácia otimizada.

A ministração dessas combinações de agentes ativos nas formas de dosagem similares a uma folha (tabletes) não apenas

15 permite uma fácil ingestão mas também a adaptação exata dos componentes dos agentes ativos, uns aos outros, de tal maneira que uma dosagem falsa de ingestão por causa de esquecimento ou por causa de uma ingestão dupla de apenas um dos agentes ativos, e daí portanto uma terapia insuficiente contra a dor, não ocorre.

20 Uma vantagem adicional da ministração trans mucosa dos agentes ativos consiste na circunavegação da rota gastrointestinal e assim evita-se o efeito de "primeira passagem" depois da ministração por oral, por exemplo, evita-se o metabolismo de uma porção considerável do agente ativo durante a

25 primeira passagem pelo fígado, de tal maneira que o agente ativo é explorado num alto grau.

Adicionalmente, uma absorção direta via a mucosa oral acarreta na vantagem que até mesmo os agentes ativos, os quais quando do uso em longo prazo ou de altas dosagens irritam a mucosa

30 gástrica e/ ou os quais podem acarretar em intolerância ou até

mesmo UDEs severas, pode ser aplicada sem esses efeitos indesejáveis.

Adicionalmente, a perda do agente ativo devido ao efeito de primeira passagem não ocorre, de tal maneira que a dosagem dos agentes ativos pode ser reduzida correspondentemente, algo que de uma maneira similar acarreta no paciente sendo aliviado de quaisquer pressões e acarreta em um bem estar melhorado como uma consequência de UDEs reduzida.

Pela variação das razões dos agentes ativos, uns com os outros, é adicionalmente possível adaptar dosagens as respectivas necessidades. Assim sendo, por exemplo, no caso de uma doença inflamatória crônica, o conteúdo do agente ativo de NSAR pode ser alto, ao passo que o conteúdo do opióide para o alívio da dor é mantido o mais baixo possível. Por um outro lado, o conteúdo do opióide pode ser alto enquanto o conteúdo do NSAR é reduzido, para aliviar uma dor aguda e forte. De uma forma similar, os conteúdos de opióide podem correlacionar com o conteúdo de antidepressivos, de tal maneira que o foco possa depender do efeito de euforia, ou do tratamento da dor. Se o estado de saúde do paciente muda, ele ou ela pode ser facilmente estabilizado com uma forma de dosagem com uma combinação alterada do agente ativo.

Por causa da fabricação simples e de baixo custo dos tabletes, é possível proporcionar um grande número de medicamentos com concentrações diferentes de agentes ativos. Assim sendo, se o tablete é fabricado de um material laminado, é possível, por exemplo, alterar apenas a espessura da camada de uma camada contendo um agente ativo, ou alterar a concentração do agente ativo.

Por um outro lado, os medicamentos podem ser produzidos, os quais tenham conteúdos de agentes ativos diferentes

mas com a mesma razão de agentes ativos, simplesmente por meio do corte da superfície da forma de dosagem em tamanhos diferentes.

Adicionalmente, por causa do seu formato achatado os tablettes contendo combinações de agentes ativos de acordo com a invenção, podem ser facilmente transportados, por exemplo, em uma carteira, e são disponibilizados imediatamente, até mesmo durante viagens; eles são fáceis de consumir e têm um efeito rápido ambos na terapia de dor crônica e no caso de ataques de dores ocorrendo repentinamente, por exemplo uma crise de enxaqueca.

Os polímeros solúveis em água ou incháveis que são adequados como uma base para o polímero para a película de polímero hidrofílico solúvel em água ou inchável em água, são os polímeros do grupo compreendendo: dextran, polissacarídeos, inclusive os amidos e os derivados de amido, os derivados de celulose, tais como celulose de carbóximetila, celulose de etila ou celulose de propila, celulose de hidroxipropilametila, celulose de hidroxipropila, celulose de carbóximetila de sódio (por exemplo, Walocel), celulose de metila, celulose de hidroxietila e celulose de hidroxipropilaetila, os álcoois de polivinila, os glicóis de polietileno, os ácidos poliacrílicos, os poliacrilatos, os polivinilapirrolidonos, os alginatos, as pectinas, as gelatinas, o ácido algínico, colágeno, chitosan, arabinogalactano, galactomanano, Agar Agar, agarose, gomas naturais de carrageenan, tragacanth, dióxido de silicone altamente disperso, bentonita, assim como os derivados dos polímeros hidrofílicos acima mencionados, ou as combinações de dois ou mais desses polímeros. Como uma alternativa, a película de polímero pode ser fabricada de um copolímero enxertado de álcool de polivinila - glicol de polietileno.

A proporção do polímero em uma forma de dosagem de

acordo com a invenção é preferivelmente de 5 a 95% em wt., mais preferivelmente de 15 a 75% em wt., com relação à massa seca da forma de dosagem.

As combinações de agentes ativos de acordo com a invenção compreendem pelo menos um agente ativo a partir do grupo dos opióides e um agente ativo a partir do grupo dos opióides e um agente ativo a partir do grupo dos NSARs ou dos antidepressivos, nas quais também é possível que pelo menos um agente ativo a partir de cada um desses três grupos de agentes ativos esteja contido na combinação de agentes ativos.

O agente ativo a partir do grupo de opióides é selecionado a partir do grupo o qual compreende: morfina, buprenorfina, hidromorfona, nalbufino, fentanila, sufentanila, alfentanila, remifentanila, tilidina, oxicodona, petidina, levometadona, piritramido, nalbufina e pentazocina, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos, e as combinações de dois ou mais dos acima mencionados compostos.

Preferivelmente, morfina, hidromorfona, buprenorfina, oxicodona, nalbufina e sufentanila são utilizados como agentes ativos analgésicos.

O NSAR pode ser selecionado a partir do grupo o qual compreende: ácido acetilsalisílico, fenilabutazona, oxifenbutazona, acemetacina, diclofenac, indometacina, lonazolac, ácido mefenâmico, ácido niflumico, ibuprofen, cetoprofen, naproxen, ácido tiaprofênico, piroxicam, tenoxicam e meloxicam, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes ativos.

Preferivelmente, diclofenac, piroxicam, tenoxicam e meloxicam são utilizados como agentes ativos analgésicos e antiinflamatórios.

Os antidepressivos podem ser selecionados a partir do grupo o qual compreende: fenotiazinas, azafenotiazinas, tioxantenos, butirofenonas, piperidinos de difenilbutila, derivados de iminodibenzila, derivados de iminostilbeno, derivados de dibenzocicloheptadieno, derivados de dibenzodiazepino, derivados de dibenzoxepino, benzodiazepinos, derivados de indolo, derivados de fenilaetilamino e derivados de hipericina, com o agente ativo sendo selecionado a partir do grupo que compreende: clorpromazina, perfenazina, sulpirido, clozapina, risperidona, reserpina, lorezapam, mirtazapina, maprotilina, mianserina, tranilacipromina, moclobemida, oxitriptan, viloxazina, reboxetina, mebroamato, hidróxizina, buspirona, cafeína, fenetilina, metilafenidato, prolintano, fenfluramina, meclofenoxato, nicerolina, piracetam, piritinol, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis destes agentes ativos.

Em uma realização em particular, o antidepressivo é um inibidor seletivo de re absorção de serotonina (selective serotonin reuptake inhibitor = SSRI) tal como fluoxetina ou paroxetina.

Preferivelmente, tranilacipromina, reboxetina, lorazepam, mirtazapina, fluoxetina e paroxetina são usados como antidepressivos.

Para aperfeiçoar as propriedades físicas químicas, por exemplo, para reduzir a probabilidade de quebras ou quebradiças, umedecedores tais como glicerina, glicol de propileno, sorbitol, manitol, glicol de polietileno, éster de poli glicerol e os similares podem ser adicionados à película.

Em uma realização adicional, os antioxidantes, por exemplo a vitamina C (ácido ascórbico), palmitato de ascorbila, a vitamina E (acetato de tocoferol), os derivados de ácido

hidróxibenzóico podem ser adicionados ao tablete, com o objetivo de estabilizar a película e os agentes ativos. Adicionalmente, os comutadores de íon acéticos e básicos podem ser usados como estabilizadores.

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

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

 As formas de dosagem de acordo com a invenção são configuradas de tal maneira para serem finas, por exemplo, no formato de um tablete. A espessura da forma de dosagem é preferivelmente 0.1 a 5 mm, mais preferivelmente 0.5 a 1.0 mm. O
25 limite mais baixo para a espessura da forma de dosagem é de cerca de 50 μm . A área de superfície da forma de dosagem é entre 0.09 cm^2 e 12 cm^2 , preferivelmente entre 1 cm^2 e 8 cm^2 , e mais preferivelmente entre 3 cm^2 e 6 cm^2 .

 Em uma realização adicional, os tabletes da presente
30 invenção contêm um desintegrante ou um agente temporizador, por

exemplo uma mistura de bicarbonato - ácido ou um aerosil, sendo ativado pelo contato com um líquido e acelerando a desintegração do tablete depois da aplicação do mesmo, e daí portanto também acelerando a liberação do agente ativo.

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

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

 Adicionalmente, a composição do tablete pode conter
25 compostos que atrasam a liberação do agente ativo (por exemplo, micro encapsulamento). Em uma realização adicional, o tablete tem propriedades muco adesivas, de tal maneira que o mesmo adere a membrana da mucosa até que o mesmo seja completamente dissolvido.

 Em uma realização preferida, pelo menos um dos
30 agentes ativos é ligado a um comutador de íons, de tal maneira que

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

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

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

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

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

30 As formas de dosagem de acordo com a invenção são

vantajosamente adequadas para a ministração de medicamentos na cavidade bucal ou para a ministração retal, vaginal ou intranasal. As mesmas podem ser usadas ambas na medicina humana ou na medicina veterinária.

5 Adicionalmente, a presente invenção se refere ao uso de uma das combinações de agentes ativos da invenção para a produção de uma forma de dosagem oral para a terapia da dor, a referida dosagem preferivelmente sendo formulada como um tablete.

 Adicionalmente, a presente invenção está relacionada
10 a um método para o tratamento terapêutico de um indivíduo sofrendo a partir de alguma dor, no qual a ministração de uma combinação de agentes ativos acima descrita é realizada por meio de uma forma de dosagem aplicável via oral com pelo menos uma absorção parcial trans mucosa dos agentes ativos.

15 Finalmente, a presente invenção também está relacionada a um método para a produção de uma forma de dosagem na forma de uma folha, compreendendo as seguintes etapas:

- reparar uma solução contendo pelo menos um polímero e pelo menos dois dos acima mencionados agentes ativos;
- 20 - revestir por espalhamento a solução sobre um substrato de revestimento, e
- solidificar a solução revestida por espalhamento por meio da secagem e retirada do solvente.

Reivindicações

1. Forma de dosagem em forma de folha para uma
preparação farmacêutica em forma de folha para a terapia da dor
compreendendo uma forma de dosagem à base de polímeros
5 hidrofílicos a qual se desintegra rapidamente quando do contato
com umidade e a qual libera pelo menos um agente ativo em um
orifício ou uma cavidade do corpo, caracterizada pelo fato que a
forma de dosagem contém uma combinação de agentes ativos de um
opióide e uma segunda substância a partir do grupo compreendendo
10 anti-reumáticos não esteróides (NSARs) e antidepressivos.

2. Forma de dosagem em forma de folha para uma
preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato que o opióide é selecionado a partir do
grupo que compreende: morfina, buprenorfina, hidromorfona,
15 nalbufino, fentanila, sufentanila, alfentanila, remifentanila,
tilidina, oxicodona, petidina, levometadona, piritramido,
nalbufina e pentazocina, assim como os sais farmacologicamente
aceitáveis destes compostos, e as combinações de dois ou mais dos
acima mencionados compostos.

20 3. Forma de dosagem em forma de folha para uma
preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2,
caracterizada pelo fato que o anti-reumático não esteróide (NSAR)
é selecionado a partir do grupo que compreende: ácido
acetilsalisílico, fenilabutazona, oxifenbutazona, acetmetacina,
25 diclofenac, indometacina, lonazolac, ácido mefenâmico, ácido
niflumico, ibuprofen, cetoprofen, naproxen, ácido tiaprofênico,
piroxicam, tenoxicam e meloxicam, assim como os sais
farmacologicamente aceitáveis e as combinações destes agentes
ativos.

30 4. Forma de dosagem em forma de folha para uma

preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o antidepressivo é selecionado a partir do grupo que compreende: fenotiazinos, azafenotiazinos, tioxantenos, butirofenonas, 5 piperidinos de difenilbutila, derivados de iminodibenzila, derivados de iminostilbeno, derivados de dibenzocicloheptadieno, derivados de dibenzodiazepino, derivados de dibenzoxepino, benzodiazepinos, derivados de indolo, derivados de fenilaetilamino e derivados de hipericina, bem como os sais farmacologicamente 10 aceitáveis ou os derivados desses compostos.

5. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o agente ativo do antidepressivo é selecionado a partir do grupo que 15 compreende: clorpromazino, perfenazino, sulpirido, clozapino, risperidono, reserpino, lorezapam, mirtazapino, maprotilino, mianserino, tranilacipromino, moclobemido, oxitriptan, viloxazino, reboxetina, mebrobamato, hidróxizino, buspirona, cafeína, fenetilino, metilafenidato, prolintano, fenfluramino, 20 meclofenoxato, nicerolino, piracetam, piritinol, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis destes agentes ativos.

6. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o 25 antidepressivo é selecionado a partir do grupo que compreende um inibidor seletivo de reabsorção de serotonina (SSRI) tal como fluoxetina ou paroxetina.

7. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das 30 reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero

hidrofílico é selecionado a partir do grupo o qual compreende: polisacarídeos, inclusive os amidos e os derivados de amido, derivados de celulose tais como celulose de carboximetila, celulose de etila ou propila, celulose de hidroxipropilametila, 5 celulose de hidroxipropila, celulose de carbóximetila de sódio (por exemplo, Walocel), celulose de metila, celulose de hidroxietila e celulose de hidroxipropilaetila, os álcoois de polivinila, os glicóis de polietileno, os ácidos poliacrílicos, os poliacrilatos, os polivinilpirrolidonos, os alginatos, as 10 pectinas, as gelatinas, o ácido algínico, colágeno, chitosan, arabinogalactano, galactomanano, Agar Agar, agarose, gomas naturais de carrageenan, tragacanth, dióxido de silicone altamente disperso, bentonita, assim como os derivados dos polímeros hidrofílicos acima mencionados, ou as combinações de dois ou mais 15 desses polímeros.

8. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a película de polímero é fabricada de um copolímero enxertado de álcool de 20 polivinila - glicol de polietileno.

9. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém um umedecedor selecionado a partir do grupo que 25 compreende: glicerina, glicol de propileno, sorbitol, manitol, glicol de polietileno, éster de poli glicerol.

10. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a 30 preparação contém um antioxidante selecionado a partir do grupo

que compreende: vitamina C (ácido ascórbico), palmitato de ascorbila, vitamina E (acetato de tocoferol), derivados de ácido hidróxibenzoico.

11. Forma de dosagem em forma de folha para uma
5 preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o agente ativo da preparação é ligado a um comutador de íon acético ou básico para mascarar o sabor.

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

13. Forma de dosagem em forma de folha para uma
15 preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém substâncias de sabor natural e/ou sintética.

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

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

25 16. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico se desintegra dentro de menos que 5 minutos, preferivelmente dentro de menos que 3 minutos, mais
30 preferivelmente dentro de menos que 1 minuto, e ainda mais

preferivelmente dentro de menos que 30 segundos depois da aplicação na cavidade bucal.

17. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico se desintegra rapidamente na cavidade bucal ao passo que o agente ativo permanece ligado a um comutador de íon o qual libera o referido agente ativo apenas no trato gastrintestinal.

18. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os agentes ativos são contidos em camadas discretas as quais são espacialmente separadas, uma a partir da outra, e as quais diferem, uma a partir da outra, em termos das suas composições.

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

20. Forma de dosagem em forma de folha para uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a mesma contém uma combinação de dois agentes ativos, preferivelmente:

- a) uma combinação de um opióide e um NSAR,
- b) uma combinação de um opióide e um antidepressivo.

21. Uso de uma forma de dosagem de acordo com uma ou mais de uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizada pelo fato de ser para ministração via retal, vaginal ou intranasal dos agentes ativos farmacêuticos, em humanos ou em animais.

22. Uso de uma combinação de agentes ativos de opióide e de NSAR, para a produção de uma forma de dosagem oral de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de desordens
5 relacionadas a dor.

23. Uso de uma combinação de agentes ativos de opióide e de antidepressivos para a produção de uma forma de dosagem oral de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de
10 desordens relacionadas a dor.

24. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato que o produto farmacêutico é formatado com um tablete.

25. Método para o tratamento terapêutico da dor em um
15 indivíduo sofrendo a partir de dor crônica, caracterizado pelo fato que a ministração da combinação de agentes ativos de opióide e de NSAR é realizada por meio de uma forma de dosagem aplicável via oral com uma absorção trans mucosa.

26. Método para o tratamento terapêutico da dor em um
20 indivíduo sofrendo a partir de dor crônica, caracterizado pelo fato que a ministração da combinação de agentes ativos de opióide e de antidepressivo é realizada por meio de uma forma de dosagem aplicável oralmente com uma absorção trans mucosa.

27. Método para a produção de uma forma de dosagem na
25 forma de uma folha de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo seguinte:

- preparar uma solução contendo pelo menos um polímero e pelo menos dois agentes ativos;

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

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

P10211246-7

Resumo

"FORMA DE DOSAGEM DE PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EM FORMA DE FOLHA
PARA A TERAPIA DA DOR, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM, USO DE UMA
COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO
5 DA DOR E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM NA FORMA
DE UMA FOLHA"

Doenças ou lesões são usualmente acompanhadas de dor,
com a dor propriamente dita sendo agora considerada como uma
doença e ocorrendo crescentemente como um sintoma independente. A
10 presente invenção está relacionada a formas de dosagem na forma de
uma folha para a terapia da dor, com base em polímeros
hidrofílicos, os quais rapidamente dissolvem ou desintegram em um
ambiente aquoso e os quais liberam combinações de agentes ativos
quando posicionados em um orifício do corpo ou em uma cavidade do
15 corpo, e os quais são, preferivelmente, administrados oralmente,
com a forma de dosagem contendo uma combinação de agentes ativos
consistindo de um opióide e uma segunda substância na qual o
segundo agente ativo é um anti-reumático não esteróide (NSAR) ou
um antidepressivo.