



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

(21) **PI 0711996-8 A2**

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



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00

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

(30) Prioridade Unionista: 16/06/2006 DE 102006027795.3

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

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

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007004937 de
04/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/144081de
21/12/2007

(57) Resumo: PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA NO FORMATO DE UMA FOLHA, USO DA PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMBINAÇÃO DE AGENTES ATIVOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE UM INDIVÍDUO E MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM A presente invenção está relacionada a formas de dosagem que decompõem rapidamente, para a aplicação de combinações de agentes ativos para a abstinência de tabaco, a qual contém nicotina, um sal de nicotina, um derivado de nicotina, ou uma substância com uma ação nicotínica, em combinação com um outro agente ativo, e o uso de tais formas de dosagem para o tratamento da dependência de nicotina, para a substituição de nicotina ou para a abstinência de tabaco e o uso de nicotina, ei ou sais ou derivados de nicotina para a produção de formas farmacêuticas para o tratamento da dependência de nicotina. O agente ativo que é para ser administrado, em combinação, com este propósito é um agente ativo centralizado, preferivelmente um antidepressivo para combater a dependência psíquica dentro de uma terapia de abstinência de tabaco. A administração da combinação de ingredientes ativos pelo paciente deveria ser simples e confiável e deveria excluir efeitos colaterais de uma maneira bastante significativa.

**PI0711996-8**

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

5 A presente invenção está relacionada a formas de
dosagem oral de rápida desintegração, para a aplicação de
combinações de agentes ativos para a abstinência de tabaco, as
quais contêm nicotina, um sal de nicotina, um derivado de
nicotina, ou uma substância de ação nicotinérgica, em combinação
10 com um outro agente ativo.

A invenção está adicionalmente relacionada ao uso de
tais formas de dosagem para o tratamento da dependência de
nicotina, para a substituição de nicotina ou para a abstinência de
tabaco, e o uso da nicotina, e/ou de sais ou derivados de
15 nicotina, para a produção de formas farmacêuticas para o
tratamento da dependência de nicotina.

Cerca de 30% da população mundial fuma e consome
cerca de 6 trilhões de cigarros por ano. O tabaco, como o consumo
de álcool, é um dos tipos de droga que tem um consumo socialmente
20 aceitável e amplamente difundido, com o alcalóide nicotina, o qual
ocorre principalmente no tabaco, tendo um efeito comparável aquele
de outros narcóticos os quais desenvolvem uma dependência física.
Para os fumantes, os efeitos tóxicos da nicotina, a qual é uma
forte neurotoxina, são reprimidos por tolerância.

25 Rapidamente depois da inalação, a nicotina entra no
cérebro onde age sobre os receptores de acetilacolina dando início
a um número de reações fisiológicas. Isto acarreta em um aumento
da taxa cardíaca, em um estreitamento dos vasos sanguíneos com um
aumento associado da pressão sanguínea, e um notável declínio na
30 temperatura da pele. Adicionalmente, cia efeitos centrais, a

nicotina aumenta o desempenho psíquico motor, assim como o desempenho da atenção e da memória.

O alto potencial de dependência de nicotina é acima de tudo atribuído - além de a partir do efeito direto sobre os
5 receptores de acetilcolina nicotinérgicos - a sua influência no sistema de dopamina, o qual se assume que desempenha uma função decisiva no efeito gratificante de fumar.

Como um consumo regular de nicotina acarreta em um aumento no número de receptores de acetilcolina nicotinérgico
10 centrais, uma descontinuidade do fornecimento de nicotina causa sintomas de abstinência.

Além da nicotina, mais de 4000 compostos contidos no tabaco já foram identificados, dos quais muitos têm um efeito carcinogênico ou pelo menos são suspeitos de causar câncer.

15 O consumo de nicotina é uma das causas principais de doenças vasculares, de pressão sanguínea alta, de câncer e de asma, e de seqüelas posteriores tais como apoplexia, infarto cardíaco, bronquite crônica, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (Chronic Obstructive Pulmonary Disease = COPD), impedimento de
20 movimento nos membros inferiores, arteriosclerose e danos na visão.

Algumas estatísticas mostram que certas doenças sérias são diretamente atribuídas ao ato de fumar. Assim sendo, 90% a 95% dos casos de câncer no pulmão, 90% de amputações, e
25 quase todos os infartos cardíacos antes da idade de 40 anos são relacionadas a fumantes. Em conjunto, até 30% de todos os casos de câncer são atribuídos ao consumo de cigarros. Adicionalmente, ocorre que o risco de trombose é 10 vezes mais alto em mulheres fumantes se elas tomam contraceptivos orais, ao passo que estudos
30 mais recentes são direcionados ao fato de mostrar que a disfunção

erétil é consideravelmente mais freqüente nos homens que fumam.

Em conjunto, a expectativa de vida de fumantes na Alemanha é de aproximadamente 10% abaixo dos não fumantes, e quase um quarto de todas as mortes "prematuras" é devido a seqüelas do ato de fumar. Adicionalmente, o número de inválidos prematuros devido ao ato de fumar é estimado em 70,000 a 100,000 por ano, e o número destes que morrem em consequência do ato de "fumar passivamente" é estimado como sendo algo aproximado entre 500 e 3500.

De acordo com estimativas da Deutsche Gesellschaft für Nikotinforschung, o custo total causado por fumantes chega a um valor de aproximadamente 75 bilhões de Euros por ano.

Por causa das consequências negativas acima discutidas e devido ao risco de saúde, fumar vem crescentemente entrando no foco central das discussões da política pró-saúde. E não apenas pelo fato que no momento já foi provado que fumar passivamente também pode acarretar em doenças sérias.

O espaço para fumantes está crescentemente sendo restrito, e em vários locais públicos e até mesmo no local de trabalho, fumar é amplamente proibido. Nos EUA, na Itália e na Irlanda a proibição de fumar em restaurantes e em bares (pubs) já foi estabelecida através de uma legislação correspondente.

Adicionalmente, os custos dos produtos de tabaco na Alemanha aumentaram substancialmente nos últimos anos e os fumantes deverão agora enfrentar custos adicionais, por exemplo, através de contribuições a fundos de seguro de saúde para cobrir os custos adicionais da saúde pública causados pelo ato de fumar. Assim sendo, o consumo de tabaco está crescentemente se tornando um item de luxo que envolve aspectos financeiros, algo que não deve ser negligenciado. Considerando um valor de cerca de 20

centavos por cigarro, um fumante que fuma 20 cigarros por dia, por exemplo, queimará cerca de 1,500 Euros por ano.

Considerando as figuras e valores acima mencionados e considerando os efeitos prejudiciais a saúde, que são conhecidos
5 por fumar tabaco, existe portanto várias razões para não fumar ou para parar de fumar, adicionalmente aos aspectos financeiros e óbvios.

De qualquer maneira, para a maioria dos dependentes de nicotina, terminar esta dependência só é possível com uma
10 grande dificuldade. A razão principal para isto são os sintomas de abstinência que ocorrem depois de parar o consumo de tabaco.

A paralisação da dependência é portanto facilitada de pelo menos durante a fase da desintoxicação a necessidade de nicotina é satisfeita de uma outra maneira, por exemplo dentro de
15 uma estrutura de uma terapia de substituição de nicotina. Isto pode ser feito, por exemplo, por meio dos assim chamados adesivos dérmicos de nicotina que liberam nicotina no organismo do ser humano através da pele, daí portanto suprimindo os sintomas de abstinência de nicotina de tal maneira que o ato de parar de fumar
20 é facilitado. Todavia, a desvantagem destes sistemas terapêutica transdérmicos (TTSs) é que os mesmos permanecem na pele por um longo período de tempo e alguns na verdade incomodam. Nos casos desfavoráveis, a irritação da pele e as reações alérgicas podem ser causadas por ambos a nicotina e pelo adesivo. Adicionalmente,
25 por meio do TTS, a nicotina é liberada continuamente no organismo, mas concentrações de pico, tais como aquelas que ocorrem quando do ato de fumar e as quais são responsáveis pelo efeito compensador, não ocorrem.

Foi adicionalmente descoberto que em vários fumantes,
30 além de a partir de um agente ativo relacionado, por exemplo

relacionado a nicotina, a dependência física, há uma dependência psíquica adicional a qual não pode ser tratada apenas pela substituição da nicotina.

Isto se torna particularmente claro quando se leva em
5 consideração a curta vida da nicotina, a qual é entre 30 minutos e 120 minutos. Como um resultado, os fumantes mostram sintomas de abstinência intensos pelo menos na parte da manhã. Todavia, a experiência mostra que a necessidade de um cigarro e o período de tempo até o ato de fumar o próximo cigarro,
10 freqüentemente, depende fortemente de fatores externos tais como estresse, esporte, companhia, e os similares, e não depende dos sintomas físicos reais. Daí, portanto, o consumo de tabaco e a freqüência de consumo podem variar consideravelmente dependendo da constituição física do indivíduo.

15 Frequentemente, também é a dependência psíquica que é responsável pela ocorrência de relapsos.

No que diz respeito a este fato, é cabível mencionar que estudos clínicos mostraram que as taxas de sucesso do cessar do ato de fumar podem ser melhoradas particularmente pela
20 combinação de nicotina com um antidepressivo. Todavia, a administração de suporte de agentes psíquico farmacológicos não ocorre sem problemas devido aos efeitos colaterais e o risco de super dosagem ou de baixa dosagem.

A combinação de nicotina, ou de substâncias com um
25 efeito nicotinérgico, com um antidepressivo em uma forma farmacêutica é desejável porque a mesma facilita a ingestão para o paciente e também minimiza o risco de aplicações errôneas.

Como os fumantes em muitas situações da vida diária sentem a necessidade de fumar um cigarro, uma forma de aplicação
30 deveria ser escolhida para este tipo de terapia a qual garanta uma

aplicação simples e discreta e a qual, se possível, não seja remanescente da forma farmacêutica clássica do comprimido uma vez que a abstinência de tabaco não é uma doença no sentido clássico, de tal maneira que a mesma assegure que a forma de dosagem tenha
5 uma boa conformidade.

Adicionalmente, a administração a um paciente deveria ser conseguida de uma maneira que seja o mais simples possível, e o paciente não deveria ter dúvida alguma no que diz respeito a tomar a medicação, por exemplo, por causa do tamanho da forma de
10 dosagem ou algo similar. Adicionalmente, as vantagens das formas de dosagem conhecidas deveriam ser evitadas.

Foi portanto um objetivo da presente invenção proporcionar formas de dosagem farmacêuticas contendo nicotina as quais ao mesmo tempo permita a administração de um agente ativo
15 adicional, preferivelmente um antidepressivo, para combater a dependência psíquica dentro de uma terapia de abstinência de tabaco. A administração deste agente ativo adicional deveria excluir os efeitos colaterais de um amplo modo, e a aplicação pelo paciente deveria ser possível de uma maneira simples e confiável.

20 Foi descoberto que este objetivo é alcançado por meio de formas de dosagem no formato de uma folha de uma película de polímero hidrofílico a qual desintegra rapidamente na cavidade bucal e na qual pelo menos dois agentes ativos foram incorporados, na qual pelo menos um dos referidos agentes ativos é nicotina, um
25 sal de nicotina, um derivado de nicotina ou uma substância com uma ação nicotinérgica, e na qual pelo menos um agente ativo adicional é contido na película, o referido agente ativo adicional sendo um membro do grupo das substâncias psíquico ativas.

Em conformidade, as formas de dosagem de acordo com a
30 invenção contêm uma combinação do agente ativo nicotina, ou de um

sal de nicotina, um derivado de nicotina ou uma substância com uma ação nicotinérgica, também resumida sob o termo de agentes ativos nicotinérgicos, com pelo menos uma substância adicional a qual age no sistema nervoso central.

5 A combinação dos agentes ativos na forma de dosagem de acordo com a invenção facilita a ingestão de ambos os agentes ativos para o paciente.

 Adicionalmente, o risco de erros de medicação é reduzido uma vez que o paciente só tem que tomar um medicamento
10 para ambos os agentes ativos. Isto melhora a conformidade ao tratamento e o sucesso da terapia.

 Adicionalmente, uma vez que os agentes ativos específicos podem ser absorvidos diretamente via a membrana da mucosa, o tempo até que o início da ação ocorra é notavelmente
15 reduzido, de tal maneira que o paciente experimenta um alívio nos seus sintomas de abstinência dentro de um extremamente curto espaço de tempo.

 Através da combinação de substâncias com uma ação nicotinérgica, a qual é claro, também inclui nicotina, sais de
20 nicotina e derivados de nicotina com um agente ativo centralizado, por exemplo um antidepressivo, é possível suprimir eficientemente ambos os sintomas físico e psíquico de abstinência. Adicionalmente, a forma de dosagem de acordo com a invenção, quando comparada aos TTSS, oferece a vantagem que a dose dos
25 agentes ativos também pode ser tão baixa que o indivíduo sofrendo a partir da abstinência pode aplicar a forma de dosagem sempre que ele ou ela tiver a necessidade de fumar um cigarro. Desta maneira a vontade de ativamente fazer alguma coisa contra a abstinência, que se manifesta sob condições normais quando do acender um
30 cigarro, é similarmente satisfeita. Satisfazer esta vontade

constitui um componente do cessar de fumar que não deve ser subestimado uma vez que o ato de fumar era anteriormente conectado não apenas a manutenção do nível de nicotina, mas também com uma atividade que era considerada como algo que tem um efeito
5 relaxante.

Adicionalmente, quando da aplicação do adesivo transdérmico, o mesmo produz concentrações de pico de nicotina no sangue de tal maneira que em contraste a liberação contínua de nicotina a partir de um TTS com um nível constante de plasma, um
10 curso de concentração é obtido o qual é análogo aquele do ato de fumar.

Para adicionalmente ligar a aplicação da forma de dosagem a um efeito compensador, sabores ou substâncias com sabores os quais são percebidos como sendo algo particularmente
15 agradável podem ser adicionadas as formas de dosagem.

Uma vez que a forma de dosagem suprime os sintomas de abstinência e melhora o humor do indivíduo, uma boa conformidade e uma eficácia otimizada podem ser asseguradas.

A administração destas combinações de agentes ativos
20 em formas de dosagem com um formato de folha (tabletes) não apenas facilita a ingestão, conforme acima explicado, mas também sintoniza exatamente os agentes ativos componentes de tal maneira que falsas dosagens por causa da ingestão ter sido esquecida ou por causa de uma dupla ingestão de apenas um agente ativo, e
25 conseqüentemente uma terapia insuficiente de um componente da dependência, não ocorre.

Pela variação da razão dos agentes ativos, um em relação ao outro, adicionalmente é possível adaptar as dosagens as suas respectivas necessidades. Assim sendo, no curso da
30 abstinência de nicotina, o conteúdo de nicotina pode ser reduzido

lentamente de tal maneira que o número de receptores de acetilacolina nicotinérgicos é re adaptado às condições fisiológicas normais. De forma similar, a dose de antidepressivos administrada para suprimir a dependência psíquica pode ser
5 gradualmente reduzida.

Por causa da fabricação simples e de baixo custo dos tabletes, é possível proporcionar um grande número de produtos farmacêuticos com diferentes concentrações de agentes ativos. Se o tablete é fabricado com um material laminado, é possível, por
10 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 produtos farmacêuticos podem ser produzidos, os quais tenham conteúdos diferentes de agentes
15 ativos mas a mesma razão de agente ativo, simplesmente por meio de um corte da superfície da forma de dosagem em tamanhos diferentes.

Adicionalmente, por causa do seu formato achatado, os tabletes da invenção, os quais contém combinações de agentes ativos, podem ser facilmente transportados, por exemplo em uma
20 carteira, e encontram-se disponíveis imediatamente, mesmo quando em viagens.

Os polímeros que incham ou que são solúveis em água adequados para a produção destas formas de dosagens que formam uma película de polímero inchável ou solúvel em água. Os polímeros da
25 matriz da forma de dosagem são selecionados a partir do grupo compreendendo: dextran, polissacarídeos, inclusive os amidos e os derivados de amido, os derivados de celulose, tais como celulose de carbóximetila, celulose de etila ou celulose de propila, celulose de hidróxipropilametila, celulose de hidróxipropila,
30 celulose de carbóximetila de sódio (por exemplo, Walocel),

celulose de metila, celulose de hidróxietila e celulose de hidróxipropilaetila, os álcoois de polivinila, os glicóis de polietileno, os ácidos poliacrílicos, os poliacrilatos, os polivinilapirrolidonos, os alginatos, os pectins, as gelatinas, o
5 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 destes polímeros.
10 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 peso, mais
15 preferivelmente de 15 a 75% em peso, com relação à massa seca da forma de dosagem.

A substância agindo no sistema nervoso central a qual está contida nas formas de dosagem da invenção adicionalmente a nicotina, é preferivelmente um agente ativo a partir do grupo dos
20 agentes psíquico farmacológicos, o qual grupo compreende os grupos de agentes ativos dos antidepressivos, tranqüilizantes, nootrópicos, neurolépticos, psíquico estimulantes e os psíquicos tomiméticos.

Os agentes ativos especialmente preferidos são
25 aqueles a partir do grupo dos antidepressivos uma vez que os mesmos provaram ser altamente adequado para superar a dependência psíquica. Adicionalmente, a invenção engloba formas de dosagem contendo nicotina do tipo mencionado as quais contêm dois ou mais agentes psíquicos farmacológicos a partir dos grupos de agentes
30 ativos acima mencionados como agentes ativos adicionais.

Mais particularmente, a substância adicional que age no sistema nervoso central pode ser selecionada a partir do grupo o qual compreende fenotiazinas, azafenotiazinas, tioxanthenas, butirofenonas, difenilabutila piperidinos, derivados de iminodibenzila, derivados de iminostilbeno, derivados de dibenzocicloheptadieno, derivados de dibenzodiazepino, derivados de dibenzoxepina, benzodiazepinas, derivados de indolo, derivados de fenilaetilamino e derivados de hipericin, assim como os sais farmaceuticamente aceitáveis ou os derivados destes compostos, com o agente ativo sendo selecionado a partir do grupo que compreende clorpromazina, perfenazina, sulpirido, clozapina, risperidona, reserpina, lorazepam, mirtazapina, maprotilina, mianserin, tranilacipromina, moclobemido, oxitriptan, viloxazina, reboxetina, meprobamato, hidroxizina, buspirona, cafeína, fenetilina, metilafenidato, prolintano, fenfluramina, meclofenoxato, nicergolina, piracetam, piritinol, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis destes agentes ativos.

As substâncias preferivelmente usadas como antidepressivos são brotizolam, triazolam e bupropion.

As substâncias as quais podem ser usadas como sais de nicotina ou como derivados de nicotina nas formas de dosagem de acordo com a invenção são, preferivelmente hidrocloreto de nicotina, dihidrocloreto de nicotina, sulfato de nicotina, bitartrato de nicotina, cloreto de zinco de nicotina e salicilato de nicotina, tanto só ou em combinação, ou em combinação com nicotina.

As substâncias as quais são preferidas como as substâncias com uma ação nicotinérgica, isto é, substâncias agindo no receptor nicotínico, são, além da nicotina propriamente dita, lobelina, succinilacolina e outros relaxantes musculares

periféricos.

Os níveis de dose e de plasma da substância ativa que são adequados para o tratamento da dependência psíquica são conhecidos por aqueles indivíduos com especialização na técnica.

5 Preferivelmente, a dose da substância a qual atua sobre o sistema nervoso central é coordenada com a dose de nicotina presente na forma de dosagem de tal maneira que ambos os agentes ativos, preferivelmente, produzem o nível de plasma respectivo terapeuticamente benéfico.

10 Em uma forma de dosagem preferida, a preparação farmacêutica de acordo com a invenção contém uma combinação de dois agentes ativos, nominalmente nicotina, um sal de nicotina, um derivado de nicotina ou uma substância com uma ação nicotinérgica, assim como adicionalmente, um componente de agente ativo, uma
15 substância atuando sobre o sistema nervoso central que é selecionada a partir das substâncias ativas ou dos grupos acima mencionados.

Em uma outra realização a preparação farmacêutica contém dois agentes ativos nicotinérgicos - estes agentes ativos
20 também podem ser nicotina, um sal de nicotina ou um derivado de nicotina - e uma das substâncias atuando centralmente acima definidas, com o número máximo de agentes ativos combinados não excedendo cinco.

Em uma outra realização a preparação farmacêutica contém um agente ativo nicotinérgico - estes agentes ativos também
25 podem ser nicotina, um sal de nicotina ou um derivado de nicotina - e pelo menos duas das acima definidas substâncias atuando centralmente, com o número máximo de agentes ativos combinados não excedendo cinco.

30 As formas de dosagem de acordo com a invenção não

apenas permitem a substituição da nicotina mas também permitem o tratamento simultâneo do componente de dependência psíquica da dependência de nicotina.

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

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

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 freqüentemente ruim dos agentes ativos e/ ou dar a forma de dosagem um sabor agradável, de tal maneira que a pré-disposição do paciente para tomar a medicação seja consideravelmente melhorada.

Por um lado, a adição de sistemas abafadores serve para estabilizar a película e os agentes ativos contra influências 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

agentes ativos acídicos ou básicos na matriz.

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

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.

Para aperfeiçoar a absorção dos agentes ativos via a membrana mucosa, os intensificadores de permeação, tais como substâncias a partir do grupo dos álcoois grassos, ácidos grassos, éteres de álcool de polioxietileno grassos, ésteres de ácidos de polioxietileno grassos, ésteres de álcool grasso e ésteres de ácido grasso, particularmente monolaurato de sorbitan ou ésteres de ácidos grassos de cadeia longa com metila, álcool de etila ou de isopropila, ou ésteres de álcoois grassos com ácido acídico ou ácido láctico, ou substâncias tais como DMSO (Sulfóxido de dimetila) e ácido oléico de diethanolamino também podem ser

incorporados na película. A quantidade constituinte destas substâncias é de 0.1 a 25% em peso, preferivelmente de 1 a 10% em wt, em cada um dos casos com relação ao peso total da matriz dos agentes ativos.

5 Adicionalmente, a composição do tablete pode conter compostos que atrasam a liberação do agente ativo (por exemplo, micro encapsulamento).

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

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

 O tablete também pode ser fabricado como um material laminado com camadas diferentes, com os agentes ativos sendo contidos em camadas discretas as quais são espacialmente separadas
25 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 desintegração das várias camadas do tablete diferem, um a partir do outro.

30 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 efeito de atraso.

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

10 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.

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

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

25 Adicionalmente, a presente invenção está relacionada a um método para o tratamento terapêutico de abstinência de tabaco no qual a administração de uma combinação de agentes ativos de nicotina acima descrita é realizada por meio de uma forma de dosagem aplicável oralmente com uma absorção trans mucosa.

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

- preparar uma solução contendo pelo menos um polímero e pelo menos dois dos agentes ativos, dos quais um é nicotina, um sal de nicotina, um derivado de nicotina, ou uma substância com uma ação nicotinérgica, e o outro é um agente
5 psíquico farmacológico;

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

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

Reivindicações

1. Preparação farmacêutica no formato de uma folha à base de polímeros hidrofílicos, a qual desintegra rapidamente uma vez do contato com umidade e a qual é usada para liberar uma combinação de agentes ativos para a abstinência de tabaco, caracterizada pelo fato que a forma de dosagem contém uma combinação de agentes ativos de pelo menos dois agentes ativos dos quais pelo menos um é selecionado a partir do grupo dos agentes ativos nicotinérgicos.

2. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato que o grupo dos agentes ativos nicotinérgicos compreende nicotina, derivados de nicotina, os sais farmaceuticamente aceitáveis correspondentes de nicotina e de derivados de nicotina, assim como os compostos com uma ação nicotinérgica.

3. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que um segundo agente ativo é selecionado a partir do grupo o qual compreende os agentes psíquicos farmacológicos.

4. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os referidos agentes psíquico farmacológicos são selecionados a partir do grupo o qual compreendem os antidepressivos, os tranqüilizantes, os nootrópicos, os neurolépticos, os psíquicos estimulantes e os psíquicos tomiméticos.

5. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que pelo menos um dos agentes ativos presentes em adição à nicotina é selecionado a partir do grupo o qual compreende fenotiazinas, azafenotiazinas, tioxanthenas, butirofenonas, difenilabutila

piperidinos, derivados de iminodibenzila, derivados de iminostilbeno, derivados de dibenzocicloheptadieno, derivados de dibenzodiazepino, derivados de dibenzoxepina, benzodiazepinas, derivados de indolo, derivados de fenilaetilamino e derivados de
5 hipericin, assim como os sais farmacêuticamente aceitáveis ou os derivados destes compostos.

6. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que pelo menos um dos agentes ativos presentes em adição à nicotina é
10 selecionado a partir do grupo que compreende clorpromazina, perfenazina, sulpirido, clozapina, risperidona, reserpina, lorazepam, mirtazapina, maprotilina, mianserin, tranilacipromina, moclobemido, oxitriptan, viloxazina, reboxetina, meprobamato, hidroxizina, buspirona, cafeína, fenetilina, metilafenidato,
15 prolintano, fenfluramina, meclofenoxato, nicergolina, piracetam, piritinol, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis destes agentes ativos.

7. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os
20 sais de nicotina e os derivados de nicotina são selecionados a partir do grupo o qual compreende hidrocloreto de nicotina, dihidrocloreto de nicotina, sulfato de nicotina, bitartrato de nicotina, cloreto de zinco de nicotina e salicilato de nicotina, assim como as combinações destes compostos.

25 8. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que as substâncias com ação nicotinérgica são selecionadas a partir do grupo o qual compreende nicotina, lobelina, succinilacolina e outros relaxantes musculares periféricos, assim como as
30 combinações destas substâncias.

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

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

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

12. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém um antioxidante selecionado a partir do grupo o qual contém vitamina C (ácido ascórbico), palmitato de ascorbila,

vitamina E (acetato de tocoferol), e os derivados de ácido hidróxibenzóico.

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

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

10 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.

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

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

20 18. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico desintegra dentro de menos do que 5 min, preferivelmente dentro de menos do que 3 min, mais preferivelmente dentro de menos do que 1 minuto e ainda mais preferivelmente
25 dentro de menos do que 30 seg, depois da aplicação na cavidade bucal.

19. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico desintegra rapidamente na cavidade bucal ao
30 passo que o agente ativo permanece ligado a um comutador de íon o

qual só libera o referido agente ativo quando o mesmo chegar ao trato gastrointestinal.

20. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os
5 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 da sua composição.

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

22. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a
15 preparação contém uma combinação de um agente ativo nicotinérgico e um antidepressivo.

23. Uso da preparação farmacêutica de acordo com uma ou mais das reivindicações de 1 a 22, caracterizado pelo fato de ser para administração retal, vaginal ou intranasal dos agentes
20 ativos farmacêuticos em seres humanos e em animais.

24. Uso de uma combinação de agentes ativos de um agente ativo nicotinérgico e um agente psíquico farmacológico caracterizado pelo fato de ser para a produção de uma forma de dosagem oral de acordo com qualquer uma das reivindicações
25 precedente para a abstinência de tabaco.

25. Uso de uma combinação de agentes ativos de um agente ativo nicotinérgico e um antidepressivo caracterizado pelo fato de ser para a produção de uma forma de dosagem oral de acordo com qualquer uma das reivindicações precedente para a abstinência
30 de tabaco.

26. Uso de acordo com uma ou mais das reivindicações de 23 - 26, caracterizado pelo fato que o produto farmacêutico é formulado como um tablete.

27. Método para o tratamento terapêutico de um indivíduo que sofre a partir de sintomas de abstinência causada por abstinência de tabaco, método este caracterizado pelo fato que a administração de uma combinação de agentes ativos de agente ativo nicotinérgico e de agente ativo psíquico farmacológico é realizada por meio de uma forma de dosagem oral com absorção trans mucosa.

28. Método para a produção de uma forma de dosagem no formato de uma folha, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, caracterizado por:

- preparar uma solução contendo pelo menos um polímero e pelo menos dois dos agentes ativos, dos quais um é nicotina, um sal de nicotina, um derivado de nicotina, ou uma substância com uma ação nicotinérgica, e o outro é um agente psíquico farmacológico;

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

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

Resumo

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

A presente invenção está relacionada a formas de
dosagem que decompõem rapidamente, para a aplicação de combinações
de agentes ativos para a abstinência de tabaco, a qual contém
nicotina, um sal de nicotina, um derivado de nicotina, ou uma
10 substância com uma ação nicotinérgica, em combinação com um outro
agente ativo, e o uso de tais formas de dosagem para o tratamento
da dependência de nicotina, para a substituição de nicotina ou
para a abstinência de tabaco e o uso de nicotina, e/ ou sais ou
derivados de nicotina para a produção de formas farmacêuticas para
15 o tratamento da dependência de nicotina. O agente ativo que é para
ser administrado, em combinação, com este propósito é um agente
ativo centralizado, preferivelmente um antidepressivo para
combater a dependência psíquica dentro de uma terapia de
abstinência de tabaco. A administração da combinação de
20 ingredientes ativos pelo paciente deveria ser simples e confiável
e deveria excluir efeitos colaterais de uma maneira bastante
significativa.

Reivindicações

1. Preparação farmacêutica no formato de uma folha à base de polímeros hidrofílicos, a qual desintegra rapidamente uma vez do contato com umidade e a qual é usada para liberar uma
5 combinação de agentes ativos para a abstinência de tabaco, caracterizada pelo fato que a referida preparação farmacêutica contém um uma combinação de agentes ativos de pelo menos dois agentes ativos dos quais pelo menos um é selecionado a partir do grupo dos agentes ativos nicotinérgicos, e dos quais pelo menos um
10 agente ativo é selecionado a partir do grupo compreendendo brotizolam, triazolam, bupropion, lorazepan, mirtazapina e reboxetina.

2. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato que o grupo dos agentes
15 ativos nicotinérgicos compreende nicotina, derivados de nicotina, os sais farmaceuticamente aceitáveis correspondentes de nicotina e de derivados de nicotina, assim como os compostos com uma ação nicotinérgica.

3. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma
20 das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que um agente ativo adicional é selecionado a partir do grupo o qual compreende os agentes psíquicos farmacológicos.

4. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato que os referidos agentes
25 psíquico farmacológicos são selecionados a partir do grupo o qual compreendem os antidepressivos, os tranqüilizantes, os nootrópicos, os neurolépticos, os psíquicos estimulantes e os psíquicos tomiméticos.

5. Preparação farmacêutica de acordo com a
30 reivindicação 3, caracterizada pelo fato que pelo menos um dos

agentes ativos presentes em adição à nicotina é selecionado a partir do grupo o qual compreende fenotiazinas, azafenotiazinas, tioxanthenas, butirofenonas, difenilabutila piperidinos, derivados de iminodibenzila, derivados de iminostilbeno, derivados de 5 dibenzocicloheptadieno, derivados de dibenzodiazepino, derivados de dibenzoxepina, benzodiazepinas, derivados de indolo, derivados de fenilaetilamino e derivados de hipericin, assim como os sais farmaceuticamente aceitáveis ou os derivados destes compostos.

6. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma 10 das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que pelo menos um dos agentes ativos presentes em adição à nicotina é selecionado a partir do grupo que compreende clorpromazina, perfenazina, sulpirido, clozapina, risperidona, reserpina, lorazepam, mirtazapina, maprotilina, mianserin, tranilacipromina, 15 moclobemido, oxitriptan, viloxazina, reboxetina, meprobamato, hidroxizina, buspirona, cafeína, fenetilina, metilafenidato, prolintano, fenfluramina, meclofenoxato, nicergolina, piracetam, piritinol, assim como os sais farmacologicamente aceitáveis destes agentes ativos.

20 7. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que os sais de nicotina e os derivados de nicotina são selecionados a partir do grupo o qual compreende hidrocloreto de nicotina, dihidrocloreto de nicotina, sulfato de nicotina, bitartrato de 25 nicotina, cloreto de zinco de nicotina e salicilato de nicotina, assim como as combinações destes compostos.

8. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que as substâncias com ação nicotinérgica são selecionadas a partir do 30 grupo o qual compreende nicotina, lobelina, succinilacolina e

outros relaxantes musculares periféricos, assim como as combinações destas substâncias.

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

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

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

12. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a

preparação contém um antioxidante selecionado a partir do grupo o qual contém vitamina C (ácido ascórbico), palmitato de ascorbila, vitamina E (acetato de tocoferol), e os derivados de ácido hidróxibenzóico.

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

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

15 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.

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

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

25 18. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o polímero hidrofílico desintegra dentro de menos do que 5 min, preferivelmente dentro de menos do que 3 min, mais preferivelmente dentro de menos do que 1 minuto e ainda mais preferivelmente dentro de menos do que 30 seg, depois da aplicação na cavidade bucal.

30 19. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que o

polímero hidrofílico desintegra rapidamente na cavidade bucal ao passo que o agente ativo permanece ligado a um comutador de íon o qual só libera o referido agente ativo quando o mesmo chegar ao trato gastrintestinal.

5 20. 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 da sua composição.

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

15 22. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato que a preparação contém uma combinação de um agente ativo nicotinérgico e um antidepressivo.

20 23. Uso da forma de dosagem de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de ser para administração retal, vaginal ou intranasal dos agentes ativos farmacêuticos em seres humanos e em animais.

25 24. Uso de uma combinação de agentes ativos de um agente ativo nicotinérgico e um agente psíquico farmacológico caracterizado pelo fato de ser para a produção de uma forma de dosagem oral de acordo com qualquer uma das reivindicações precedente para a abstinência de tabaco.

30 25. Uso de uma combinação de agentes ativos de um agente ativo nicotinérgico e um antidepressivo caracterizado pelo fato de ser para a produção de uma forma de dosagem oral de acordo

com qualquer uma das reivindicações precedentes para a abstinência de tabaco.

26. Uso de acordo com uma ou mais das reivindicações 23 a 25, caracterizado pelo fato que o produto farmacêutico é formulado como um tablete.

27. Método para o tratamento terapêutico de um indivíduo que sofre a partir de sintomas de abstinência causados por abstinência de tabaco, método este caracterizado pelo fato que a administração de uma combinação de agentes ativos de agente ativo nicotinérgico e de agente ativo psíquico farmacológico de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22 é realizada por meio de uma forma de dosagem oral com absorção trans mucosa.

28. Método para a produção de uma forma de dosagem no formato de uma folha, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 22, caracterizado por:

- preparar uma solução contendo pelo menos um polímero e pelo menos dois dos agentes ativos, dos quais um é nicotina, um sal de nicotina, um derivado de nicotina, ou uma substância com uma ação nicotinérgica, e o outro é um agente psíquico farmacológico;

- 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.