



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0906648-9 A2



(22) Data do Depósito: 28/01/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 19/11/2019

(54) **Título:** TIRAS DE FILME COMESTÍVEL PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA DE INGREDIENTES ATIVOS

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/70; A61K 47/48.

(71) **Depositante(es):** MCNEIL-PPC, INC..

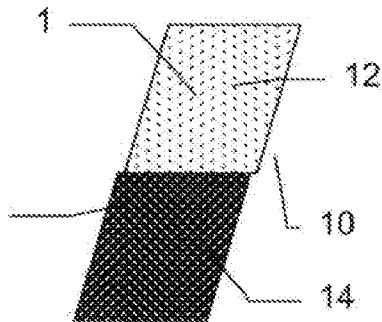
(72) **Inventor(es):** FRANK J. BUNICK; DAVID W. WYNN; DER-YANG LEE.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2009032228 de 28/01/2009

(87) **Publicação PCT:** WO 2009/099830 de 13/08/2009

(85) **Data da Fase Nacional:** 30/07/2010

(57) **Resumo:** TIRAS DE FILME COMESTÍVEL PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA DE INGREDIENTES ATIVOS A presente invenção refere-se a um filme comestível que contém duas ou mais porções segmentadas e compreende um ingrediente ativo que é distribuído sobre uma ou mais porções segmentadas que compreendem menos que 50% da área superficial em seção transversal de uma face principal do dito filme. A presente invenção refere-se, também, a métodos para tratamento de várias condições e para mascaramento de sabor de ingredientes farmacêuticos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TIRAS DE FILME COMESTÍVEL PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA DE INGREDIENTES ATIVOS".

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS DE DEPÓSITO CORRELATOS

5 Este pedido reivindica a prioridade dos benefícios de depósito do pedido provisório nº de série US 61/025.040, depositado em 31 de janeiro de 2008. As descrições completas do supracitado pedido de patente US relacionado estão, por meio desta, aqui incorporados por referência, para todos os propósitos.

10 A presente invenção refere-se a tiras de filme comestível contendo ingredientes ativos, com a capacidade de liberar esses ingredientes ativos em configurações em métodos preferenciais. As configurações e métodos descritos na presente invenção demonstram que o filme pode ter um sabor aprimorado, causar uma liberação modificada do ingrediente ativo, ou
15 direcionar a liberação do ingrediente ativo para áreas afetadas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

É conhecida a administração de ingredientes ativos farmacêuticos com o uso de tiras de filme comestível sólido.

A patente nº 7.025.983 descreve filmes, inclusive filmes
20 comestíveis. Os filmes incluem um polímero formador de filme solúvel em água, como pululano. São descritos filmes comestíveis que incluem pululano e quantidades eficazes para ação microbicida dos óleos essenciais timol, salicilato de metila, eucaliptol e mentol. É dito que os filmes comestíveis são eficazes para o extermínio de germes produtores de placa
25 que causam placa dental, gengivite e mau hálito. O filme pode também conter agentes farmacêuticamente ativos. São descritos, também, métodos para a produção dos filmes.

O pedido publicado PCT WO 2004/039166 descreve tiras comestíveis que se desintegram ou dissolvem, para uso como uma matriz
30 para retenção e liberação de nutrientes, sabores e compostos medicinais que são produzidos a partir de composições líquidas formadoras de filme compreendendo uma proporção principal de gelatina. A faixa de pontos de

fusão particularmente baixos para gelatina hidratada produz filmes que, segundo se diz, não deixam virtualmente qualquer resíduo ao se dissolverem na boca, e que podem ser usados sob a forma de filmes e tiras mais espessos que os filmes comestíveis conhecidos.

5 A patente nº 7.067.166 apresenta filmes fisiologicamente aceitáveis, inclusive filmes comestíveis. Os filmes incluem um polímero formador de filme solúvel em água, como pululano, e um agente farmacologicamente ativo com sabor mascarado, como dextrometorfano. O agente de mascaramento de sabor é, de preferência, uma resina de troca iônica
10 polimérica sulfonatada, compreendendo poliestireno reticulado com divinilbenzeno, como Amberlite. São descritos, também, métodos para a produção dos filmes.

O pedido publicado PCT WO 2004/096193 descreve um filme consumível que é adaptado para aderir-se e dissolver-se na cavidade bucal
15 de um animal de sangue quente, inclusive seres humanos. O filme compreende um amido modificado, agentes farmacologicamente ativos e, opcionalmente, pelo menos um polímero solúvel em água.

O pedido publicado PCT WO 2004/012720 descreve um processo para produção de formas de dosagem com dissolução e dispersão
20 rápidas, particularmente filmes consumíveis por via oral, para a aplicação de agentes farmacologicamente ativos e com as formas de dosagem assim obtidas. O processo compreende as etapas de: (a) preparar uma composição de polímero hidratado compreendendo pululano e alginato de sódio, com uma viscosidade adequada para moldagem, (b) moldar a dita
25 composição no formato de uma forma de dosagem, e (c) secar a dita forma de dosagem sob condições tais que resultem em uma forma que rapidamente se dissolva e se disperse na boca do consumidor.

O pedido publicado PCT WO 2005/039499 descreve filmes desintegráveis contendo uma mistura de componentes solúveis em água
30 com alto peso molecular e com baixo peso molecular, bem como um ingrediente farmacêutico ou cosmeticamente ativo. Os filmes contêm, opcionalmente, um componente de amido, um componente de glicose, uma

carga, e um plastificante e/ou umectante. Os filmes estão, de preferência, sob a forma de uma camada única mucoadesiva que tem uma espessura suficiente para desintegrar-se rapidamente no ambiente bucal, e liberar o ingrediente ativo sem desconforto indevido à mucosa bucal. A camada

5 única pode ser cortada em qualquer tamanho ou formato desejado, para resultar em formas de dosagem unitária que podem ser usadas convenientemente para administração a superfícies mucosas bucais ou outras, para aplicações farmacêuticas ou cosméticas em seres humanos, ou para aplicações veterinárias. A invenção apresenta, adicionalmente, métodos

10 para administração das composições de filme ao colocá-las, por exemplo, dentro da cavidade bucal por um período de tempo suficiente para permitir que o filme se desintegre e libere o ingrediente ativo.

O pedido de patente publicado US 2004/0247649 descreve vários itens comestíveis, suas composições e seus métodos de manufatura. Alguns exemplos de comestíveis incluem filmes oralmente solúveis. Alguns dos filmes podem ter um sabor agradável, transportar nutracêuticos ou medicamentos, ou servir para outros propósitos.

15

O pedido de patente publicado US 2005/0163830 descreve preparações farmacêuticas sob a forma de filme fino ou pastilha, para administração oral de substâncias ativas. As preparações contêm pelo menos um polímero formador de matriz, o qual tem pelo menos uma substância ativa e pelo menos uma substância formadora de dióxido de carbono dissolvida ou dispersa no mesmo.

20

O pedido de patente publicado US 2004/0115137 descreve filmes, como filmes solúveis em água. Os filmes incluem um polímero formador de filme solúvel em água, como metil hidroxipropilcelulose e/ou alginato de sódio. São apresentados filmes comestíveis que incluem metil hidroxipropilcelulose e/ou alginato de sódio, emulsificante, agentes refrescantes do hálito, agentes estabilizantes, plastificantes, tensoativos, desintegrantes e conservantes. Os filmes comestíveis podem ser usados para liberar uma quantidade eficaz de um agente para extermínio de bactérias que causam problemas como placa dental, gengivite, mau hálito ou similares. O

25

30

filme pode, opcionalmente, conter agentes farmacologicamente ativos.

O pedido publicado PCT WO 2006/047365 descreve composições farmacêuticas adequadas para administração oral sob a forma de filmes comestíveis compreendendo diclofenaco.

5 O pedido publicado PCT WO 2005/009386 descreve preparações de filme para uso oral com dissolução rápida, para liberação rápida de um agente ativo na cavidade bucal, em particular filmes para uso oral com dissolução rápida compreendendo um ativo à base de nicotina, que apresente boa absorção transbucal e que proporcione a um indivíduo alívio
10 quanto ao desejo por nicotina, os quais são aqui descritos.

O pedido publicado PCT WO 2004/045537 descreve um filme comestível compreendendo um ingrediente ativo para alívio de uma tosse causada por faringite. O filme comestível compreende um formador de filme e um ingrediente ativo, sendo que o ingrediente ativo pode ser selecionado
15 dentre aqueles que têm o efeito desejado de tratar a tosse ou a faringite. São descritas, também, as formulações específicas para o dito filme.

O pedido publicado PCT WO 2004/0052853 descreve filmes de pectina que são tratados para alterar suas características de dissolução. Mais especificamente, os filmes podem ser feitos de modo a se dissolverem mais rapidamente, mediante a redução do peso molecular da pectina
20 inicial. As aplicações dos filmes de pectina incluem aplicação de medicamentos e filmes para melhorar o hálito.

A patente nº 6.824.829 descreve um método para formação de um tira de filme fino. O método compreende revestimento de um substrato
25 de forro com uma pasta aquosa molhada ou ingredientes formadores de filme, seguido da secagem da pasta aquosa molhada em um forno de secagem, para formar um filme. O teor de umidade do filme é medido assim que este sai do forno de secagem, e o filme é rebobinado sobre si mesmo. O filme rebobinado é, então, armazenado em um ambiente com
30 mínima perda de umidade durante um processo de cura.

O pedido publicado PCT WO 2005/115110 apresenta um aparelho e um método para formação de um filme de polímero e/ou uma

forma de dosagem oral que tem um conteúdo ativo, como uma vitamina, que é conhecido por compreender uma proporção relativamente alta da porcentagem de peso seco total, sem ter um sabor desagradável, sem deixar um retrogosto amargo, sem apresentar uma sensação bucal insatisfatória e/ou ter dissolução lenta.

O pedido de patente publicado US nº 2005/196354 refere-se, de modo geral, a composições de filme para uso na aplicação de ativos tópicos e/ou sistêmicos e, mais particularmente, a tiras com dissolução ou desintegração lentas, especialmente para liberação de agentes bucais para os dentes e gengivas.

O pedido de patente publicado US nº 2006/073190 refere-se a um método para fabricação de um pacote ou sachê de confeitaria, formado com um filme comestível e circundando uma composição central. O pacote ou sachê pode ser desenhado para colocação na boca, onde o filme se dissolve e a composição central é liberada. Em modalidades preferenciais, a composição central compreende um álcool de açúcar, como xilitol, que cria uma sensação de resfriamento. Muitos outros sabores e/ou cores ou elementos sensoriais podem, também, ser usados na composição central, e algumas modalidades incluem composições refrescantes para o hálito, bactericidas, nutracêuticas ou farmacêuticas na composição central. A invenção compreende, também, pacotes ou sachês comestíveis, especialmente aqueles compostos de filme com um teor de água retida desejado, adequado para a produção de um filme auto-selante e/ou um pacote de filme comestível que é estável à temperatura ambiente durante pelo menos seis a doze meses.

O pedido publicado PCT WO 2006/119286 descreve uma composição compreendendo uma camada de filme, a qual se dissolve rapidamente em uma cavidade bucal, bem como um revestimento compreendendo uma matriz de pó, o qual é aplicado a, pelo menos, um lado da camada de filme, em que a matriz de pó compreende um suplemento nutricional, um adesivo, um agente avolumador, um agente de fluxo e um adoçante.

O pedido de patente publicado US 2005/281757 descreve uma

composição para aplicação de uma substância para tratamento bucal a uma superfície dental, mediante a aplicação à mesma da composição. A composição compreende um filme flexível compreendendo a substância para tratamento bucal dispersa em uma quantidade eficaz formadora de filme de uma matriz polimérica que tem um componente hidrofílico, por exemplo vinil pirrolidona (VP), e um componente hidrofóbico, por exemplo acetato de vinila (VA), em uma razão entre pesos selecionada de modo que o filme seja substancialmente solúvel em saliva durante um período de tempo eficaz para a aplicação da substância para tratamento bucal. A matriz polimérica compreende, ilustrativamente, um copolímero de poli(VP/VA) com uma razão entre os pesos de VP/VA de cerca de 90:10 a cerca de 10:90.

O pedido de patente publicado US 2004/258630 descreve uma composição em filme oralmente consumível, para aplicação de benefícios antiplaca e de refrescância do hálito à cavidade bucal, sendo a dita composição rapidamente solúvel ou dispersível na cavidade bucal. A composição compreende uma mistura homogênea de um polímero formador de filme solúvel ou dispersível em água, e um éster bactericida selecionado.

O pedido publicado PCT WO 2004/060298 descreve uma unidade de dosagem que tem um substrato que compreende um primeiro polímero, um depósito incluindo um ingrediente ativo, e uma camada de cobertura que compreende um segundo polímero, sendo que a camada de cobertura cobre o depósito, ficando unida à primeira superfície do substrato por uma união que circunda o depósito e em que pelo menos um dentre o primeiro e o segundo polímeros é um copolímero de enxerto. Na unidade de dosagem, os ditos primeiro e segundo polímeros podem ser iguais, e também o copolímero de enxerto pode ser um copolímero de enxerto de álcool polivinílico-polietileno glicol. É apresentada, também, uma unidade de dosagem em que o depósito é formado sobre o substrato mediante deposição eletrostática a seco do fármaco. A unidade de dosagem pode, também, incluir um polímero que é um copolímero de enxerto, e um ingrediente ativo, sendo que o copolímero de enxerto pode ser álcool polivinílico-polietileno glicol.

O pedido de patente publicado PCT WO 2004/009050 apresen-

ta uma composição em filme oralmente consumível, para aplicação de agentes refrescantes do hálito à cavidade bucal, sendo a dita composição rapidamente solúvel ou dispersível na cavidade bucal. A composição compreende uma mistura homogênea de um polímero formador de filme dispersível em água e uma enzima.

O pedido publicado PCT WO 2003/101420 refere-se a uma preparação sob a forma de filme, que é solúvel em um meio aquoso e que é usada para administrar substâncias ao corpo de seres humanos ou animais. A preparação contém pelo menos um polímero solúvel em água. A invenção é caracterizada pelo fato de que a preparação contém um ou vários componentes que produzem um gás sob o efeito da umidade ou na presença de um meio aquoso ou quando ocorrem modificações de alta temperatura.

A patente nº 6.596.298 descreve filmes, inclusive filmes comestíveis. Os filmes incluem um polímero formador de filme solúvel em água, como pululano. São descritos filmes comestíveis que incluem pululano e quantidades eficazes para ação microbicida dos óleos essenciais timol, salicilato de metila, eucaliptol e mentol. Os filmes comestíveis são eficazes para o extermínio de germes produtores de placa que causam placa dental, gengivite e mau hálito. O filme pode também conter agentes farmacologicamente ativos. São descritos, também, métodos para a produção dos filmes.

O pedido publicado PCT WO 2001/070194 descreve filmes, inclusive filmes comestíveis. Os filmes incluem um polímero formador de filme solúvel em água, como pululano, e um agente farmacologicamente ativo com sabor mascarado, como dextrometorfano. O agente de mascaramento de sabor é, de preferência, uma resina de troca iônica polimérica sulfonatada, compreendendo poliestireno reticulado com divinil benzeno, como AMBERLITE. São descritos, também, métodos para a produção dos filmes.

JP 2004/350024 refere-se a uma preparação para administração oral que é aprimorada para facilidade de deglutição, facilidade e segurança na administração e efeito de mascaramento de sabor, odor, etc., de um medicamento. A preparação tem uma camada contendo medicamento,

camadas de formador de gel dilatável em água e uma camada intermediária disposta entre a camada contendo medicamento e a camada de formador de gel dilatável em água, que está disposta de modo que a camada contendo medicamento contenha um polímero pouco solúvel em água como agente de base, sendo que as camadas intermediárias contêm uma polivinil pirrolidona e sendo que as camadas de formador de gel dilatável em água estão dispostas em um estado no qual cada uma das mesmas é diretamente laminada com as camadas intermediárias na camada mais externa da preparação para administração oral.

10 O pedido publicado PCT WO 2005/110358 refere-se a medicamentos sob a forma de filme para administração oral, em particular através da boca, para tratamento de perturbações climatéricas. Os medicamentos contêm, como substância ativa, estriol e/ou pelo menos um éster de estriol farmacologicamente aceitável, sozinho ou em combinação com pelo menos
15 um gestageno.

JP 2005/232072 refere-se a uma preparação de filme e a um alimento sob a forma de filme que são estáveis sob teores de umidade tanto mais altos como mais baixos, sem prejudicar a rápida solubilidade inerentes aos mesmos. A preparação de filme e o alimento sob a forma de
20 filme são obtidos mediante o uso de metil celulose ou hidroxipropil metil celulose como base de filme, substancialmente sem quaisquer sacarídeos.

O pedido publicado PCT WO 2003/070227 refere-se a uma preparação medicinal do tipo filme fino ou pastilha para a administração oral de ingredientes ativos. A dita preparação é caracterizada pelo fato de
25 conter pelo menos um polímero formador de matriz, em que estão dissolvidos ou dispersos pelo menos um ingrediente ativo e pelo menos um agente formador de dióxido de carbono.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma tira de filme comestível
30 compreendendo duas ou mais porções segmentadas, em que um ingrediente ativo terapêutico é distribuído sobre pelo menos uma das porções segmentadas. Em uma modalidade, o ativo está presente em menos de

50% da área superficial em seção transversal total de uma face principal do dito filme. A porção segmentada pode compreender, dentro de uma parte da dita porção segmentada com um comprimento de pelo menos 2 milímetros a um máximo de pelo menos 6 milímetros, uma concentração de ingrediente ativo que é 10 por cento maior, em peso do total de ativo, que em uma parte separada com igual comprimento de uma porção separada do filme. Em uma modalidade alternativa, uma ou mais porções segmentadas do filme são substancialmente isentas de ingrediente ativo.

A presente invenção refere-se, também, a uma tira de filme comestível que compreende as primeira e segunda porções e os primeiro e segundo ingredientes ativos, na qual o primeiro ingrediente ativo tem um nível de amargor mais alto que o do segundo ingrediente ativo e está contido somente na primeira porção da tira de filme comestível, enquanto o segundo ingrediente ativo está contido somente na segunda porção da tira de filme comestível. O filme pode ser afunilado de modo que a segunda porção tenha uma largura, em sua face principal, que é menor que 90% da largura da primeira porção de sua face principal.

A presente invenção se refere, também, a um método para aplicação de um analgésico tópico ou anestésico tópico à garganta, com o uso de um filme comestível, que compreende a ingestão de uma tira de filme comestível compreendendo duas ou mais porções segmentadas, um analgésico tópico ou anestésico tópico que é distribuído sobre uma das porções segmentadas, em que menos de 50% da área superficial em seção transversal de uma face principal do dito filme compreende o analgésico tópico ou o anestésico tópico.

A presente invenção se refere, também, a um método para aplicação de um analgésico tópico ou anestésico tópico à garganta, com o uso de um filme comestível que compreende a ingestão de uma tira de filme comestível compreendendo duas ou mais porções segmentadas, um analgésico tópico ou anestésico tópico que é distribuído sobre uma das porções segmentadas, em que uma porção segmentada compreende, dentro de uma parte da dita porção segmentada com um comprimento de pelo menos

2 milímetros a um máximo de cerca de 6 milímetros, uma concentração de analgésico tópico ou anestésico tópico que é 10 por cento maior, em peso do total de ativo, que uma parte separada de igual comprimento de uma porção separada do filme. A porção do filme comestível que não contém um anestésico tópico pode incluir um segundo ingrediente ativo terapêutico.

O anestésico tópico pode ser selecionado do grupo consistindo em mentol, diclonina, fenol, benzocaína, álcool benzílico, hexilresorcinol e combinações dos mesmos. Com mais preferência, o analgésico tópico é selecionado do grupo consistindo em ibuprofeno, cetoprofeno, acetaminofeno, naproxeno, diclofenaco e combinações dos mesmos. O anestésico tópico pode ser usado para tratar faringite.

A presente invenção se refere, também, a um método para aplicação de um agente suavizante tópico à garganta, com o uso de um filme comestível, que compreende a ingestão de uma tira de filme comestível compreendendo duas ou mais porções segmentadas, um agente suavizante tópico que é distribuído sobre uma das porções segmentadas, em que menos de 50% da área superficial em seção transversal de uma face principal do dito filme compreende o agente suavizante tópico. O agente suavizante tópico pode ser pectina.

A presente invenção refere-se, também, a uma tira de filme comestível que tem uma primeira porção e uma segunda porção e, pelo menos, dois ingredientes farmacêuticamente ativos diferentes, na qual o primeiro ingrediente farmacêuticamente ativo está contido na primeira porção que proporciona uma liberação imediata do primeiro ingrediente farmacêuticamente ativo em um meio de dissolução, enquanto o segundo ingrediente ativo está contido na segunda porção que proporciona uma liberação modificada do segundo ingrediente farmacêuticamente ativo em um meio de dissolução, sendo que a segunda porção se destaca da primeira porção após a ingestão. O filme pode ser afunilado de modo que a segunda porção tenha uma largura, em sua face principal, que é menor que 90% da largura da primeira porção de sua face principal. A segunda camada pode incluir um ingrediente ativo terapêutico. O filme pode incluir microesferas de

microgel preenchidas com líquido, as quais podem ser substancialmente isentas de ingrediente ativo terapêutico ou um segundo ingrediente ativo.

5 A presente invenção refere-se, também, a uma tira de filme comestível bicamada, sendo que a segunda camada compreende um ingrediente ativo terapêutico. A primeira camada pode ser substancialmente isenta de um ingrediente ativo terapêutico. A primeira e a segunda camadas podem ter o mesmo ingrediente ativo, mas a segunda camada compreende uma quantidade de ingrediente ativo que é diferente daquela presente na primeira camada.

10 A presente invenção refere-se, também, a um método para redução do gosto amargo de pelo menos um ingrediente ativo, com o uso dos filmes comestíveis aqui descritos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

15 A figura 1 é uma vista superior de uma tira de filme comestível com duas porções ou dois segmentos distintos.

A figura 2 é uma vista superior de uma tira de filme comestível na qual o ingrediente ativo é aporcionado em um padrão de gradiente sobre a área em seção transversal da tira.

20 A figura 3 é uma vista superior de uma tira de filme comestível na qual um ou mais ingredientes ativos são posicionados em sua face principal.

A figura 4 é uma vista lateral de uma tira de filme comestível na qual os ativos estão separados em duas porções diferentes, em relação a um eixo vertical.

25 A figura 5 é uma vista lateral de uma tira de filme comestível com uma porção superior e uma porção inferior.

A figura 6 é uma vista superior de uma tira de filme comestível com um formato selecionado.

A figura 7 é uma vista superior de uma tira de filme comestível com uma porção destacável.

30 A figura 8 é uma vista superior de uma tira de filme comestível com microesferas integradas.

A figura 9 é uma vista superior de uma tira de filme comestível

com porções distintas para um único ingrediente ativo.

A figura 10 é uma vista superior de uma tira de filme comestível com um formato afunilado.

DESCRIÇÃO DETALHADA

5 A presente invenção refere-se a várias formas de tiras comestíveis aprimoradas para a liberação de um ou mais ingredientes farmacologicamente ativos. Uma modalidade da invenção refere-se a uma forma de dosagem comestível que contém um ingrediente ativo, o qual é incorporado somente a um lado de uma tira de filme comestível. Esse posicionamento do ingrediente ativo permite que o mesmo seja colocado na boca com uma seção que evita o contato com a maior parte da superfície da língua, criando um produto com sabor superior.

10 O ingrediente ativo pode ser colocado em um fluxo de solução separado durante a fabricação, sendo combinado durante o rebobinamento, ou estrategicamente aspergido sobre uma porção da tira, antes de secar e cortar a mesma. O ativo poderia, também, ser adicionado sob a forma de partículas com base em resinas, ou partículas revestidas.

15 Os ingredientes ativos podem ter diferentes tipos de sabores adversos, inclusive gosto amargo, azedume, queimação frequentemente associada aos ácidos propiônicos como ibuprofeno ou cetoprofeno, e/ou gosto de giz frequentemente associado a antiácidos como carbonatos de cálcio ou hidróxido de alumínio. Os ingredientes ativos podem também conferir experiências de textura adversas quando ingeridos, dependendo do tamanho ou formato da partícula. Além disso, certos tipos de materiais para revestimento da partícula, como revestimentos insolúveis compreendendo 25 etil celulose, metacrilatos ou acetato de celulose (acetato de celulose, butiratos de acetato de celulose) podem conferir uma textura arenosa.

Para uso na presente invenção, a expressão "liberação imediata" significa que as características de dissolução de pelo menos um ingrediente ativo atendem às especificações USP para comprimidos com liberação 30 imediata contendo esse ingrediente ativo. Um ingrediente ativo tendo uma propriedade de liberação imediata pode ser dissolvido nos conteúdos

gastrointestinais, sem a intenção de atrasar ou prolongar a dissolução do ingrediente ativo. Por exemplo, para os comprimidos de acetaminofeno, a USP 24 especifica que no tampão de fosfato de pH 5,8, com o uso do aparelho USP 2 (pás) a 50 rpm, pelo menos 80% do acetaminofeno contido sob a forma de dosagem é liberado disso dentro de 30 minutos após a dosagem, e para os comprimidos de ibuprofeno, a USP 24 especifica que no tampão de fosfato de pH 7,2, com o uso do aparelho USP 2 (pás) a 50 rpm, pelo menos 80% do ibuprofeno contido sob a forma de dosagem é liberado disso dentro de 60 minutos após a dosagem. Veja a norma USP 24, Versão 2000, 19 – 20 e 856 (1999). Adicionalmente, a suspensão de ibuprofeno pode ser analisada para a dissolução com o uso do tampão de acetato de pH 5,6 usando um aparelho USP 2 (pás) a 50 rpm, em que pelo menos 80% do ibuprofeno contido sob a forma de dosagem é liberado disso dentro de 60 minutos após a dosagem para uma dosagem de liberação imediata.

Para uso na presente invenção, o termo "ingrediente ativo terapêutico" refere-se a um ingrediente que proporciona benefício terapêutico, como um ingrediente ativos farmacêutico, um suplementos de vitamina ou um ingrediente nutracêutico, sem incluir agentes ativos como agentes flavorizantes, adoçantes ou agentes indutores de salivação.

A figura 1 ilustra uma tira comestível 10 que tem uma primeira porção 12 e uma segunda porção 14 distintas, sendo que um primeiro ingrediente ativo 1 é separado de um segundo ingrediente ativo 2 pela disposição desses ingredientes ativos somente na primeira porção 12 e na segunda porção 14, respectivamente. A primeira porção 12 e a segunda porção 14 são separadas uma da outra por uma linha perfurada ou algum outro meio, como uma cor, para realçar visualmente a natureza separada dessas porções. Em uma versão dessa modalidade, os ingredientes ativos são adicionados separadamente a duas porções de um filme molhado a partir de um mecanismo de dosagem externo, como um alimentador de pó. Em uma outra versão dessa modalidade, um ingrediente ativo é adicionado a uma composição de filme sob a forma de uma solução ou suspensão, o segundo ingrediente ativo é adicionado a uma segunda composição de

filme sob a forma de uma solução ou suspensão, e as duas composições de filme comestível são combinadas e secas em conjunto. Em uma modalidade, quando as duas composições de filme comestível são secas em conjunto, existe uma sobreposição das duas porções de filme que tem de cerca de 1 milímetro a cerca de 15 milímetros de largura, ou de cerca de 1 millimeter a cerca de 5 milímetros de largura.

Em uma modalidade alternativa, um ingrediente ativo é colocado na parte anterior do filme comestível e um segundo ingrediente ativo, mais amargo ou com perfil de sabor menos satisfatório, é colocado na parte posterior da tira, sendo ingerido e deglutido mais rapidamente. Vantajosamente, esse tipo de tira poderia, também, ser usado como meio para separação de dois ou mais ingredientes ativos incompatíveis. Os termos "parte anterior" e "parte posterior" se referem ao posicionamento relativo dentro da boca do consumidor. O gosto amargo pode ser quantificado e comparado com o uso de uma língua eletrônica Alpha MOS, usando-se um modelo de previsão da intensidade de gosto amargo em comparação com um placebo.

Em uma modalidade, a tira de filme comestível compreende uma ou mais porções segmentadas que contêm o ingrediente ativo. As porções segmentadas que contêm ingredientes ativos podem compreender 50 por cento ou menos da área superficial em seção transversal de uma das faces principais do filme. A área superficial em seção transversal da face do filme ou da face de uma porção do filme é definida pelo cálculo de comprimento x largura de qualquer porção de face, ou de toda a face do filme, quando a face do filme ou a face de uma porção do filme está no formato de um retângulo, quadrado ou paralelogramo. O comprimento e a largura são definidos como os dois eixos mais longos de um objeto tridimensional, e não incluem a altura do objeto. Quando a área em seção transversal de um filme ou de uma porção de filme tiver o formato de um trapezóide, a área superficial em seção transversal será equivalente a $[(0,5 \times \text{altura}) \times (\text{comprimento do lado da base 1} + \text{comprimento do lado da base 2})]$.

Uma "face principal" é definida, na presente invenção, como a parte superior ou inferior do filme, sendo que a área em seção transversal

da face é definida por comprimento x largura do filme. Uma "face secundária" é definida, na presente invenção, pelo lado do filme comestível, medido como a altura do filme, sendo que a área em seção transversal é definida por comprimento x altura, ou largura x altura.

5 Em uma modalidade, uma segunda porção segmentada 14 é substancialmente isenta de ingredientes ativos, o que é aqui definido como menos de 2%, em peso, da porção de filme seco. Em uma modalidade, a segunda porção segmentada 14 compreende um segundo ingrediente ativo.

10 Em uma modalidade mostrada na figura 2, o primeiro ingrediente ativo 1 é aporcionado em um padrão de gradiente crescente ao longo da face principal da tira comestível 20, de modo que haja uma maior concentração do primeiro ingrediente ativo 1 em uma seção da tira comestível 20 que no restante da mesma. A variação de concentração seccional do primeiro ingrediente ativo 1 permite que a tira comestível 20 seja ingerida, quando
15 adequadamente posicionada na boca, com uma menor percepção do sabor ao longo da superfície da língua. Em uma modalidade, pode estar presente um segundo ingrediente ativo que está distribuído igualmente por toda a área superficial do filme. Em uma versão dessa modalidade, um agente flavorizante 1 é aporcionado em uma forma de gradiente ao longo do filme, e o
20 ingrediente ativo terapêutico é igualmente distribuído por todo o filme.

 Em uma modalidade ilustrada na figura 3, um primeiro ingrediente ativo 1 é aporcionado ao longo dos lados da tira comestível 10, e um segundo ativos 2 é aporcionado na seção intermediária da tira comestível 30 para permitir a dissolução separada da tira comestível 30 ao longo da
25 superfície da língua. Nessa modalidade, mais que cerca de 50 por cento, por exemplo mais que cerca de 30 por cento do ingrediente ativo é igualmente disposto sobre 25 por cento ou menos da área superficial esquerda do filme, e sobre 25 por cento ou menos da área superficial direita do filme. Na modalidade em que há mais de um ingrediente ativo
30 presente no filme, o ingrediente ativo mais amargo está presente nas porções laterais do filme. O ativo menos amargo pode estar igualmente distribuído por todo o filme. Em uma versão dessa modalidade, um agente

flavorizante 1 é aporcionado ao longo dos lados do filme comestível, e o ingrediente ativo terapêutico é igualmente distribuído por todo o filme.

Em outra modalidade (não mostrada), somente um ativo é aporcionado em cada uma das seções lateral ou média da tira. Em outra modalidade, o teor de ingrediente ativo é aporcionado sob a forma de um gradiente ao longo da área superficial do filme, sendo que pelo menos alguma porção do ativo está presente em todas as áreas do filme, mas uma porção maior está presente em um dos lados. O ativo menos amargo pode estar igualmente distribuído por todo o filme.

Em outra modalidade, o ingrediente ativo está presente nas porções laterais do filme. Nessa modalidade, mais que cerca de 50 por cento, por exemplo mais que cerca de 30 por cento do ingrediente ativo é igualmente disposto sobre 25 por cento ou menos da área superficial esquerda do filme, e sobre 25 por cento ou menos da área superficial direita do filme. Na modalidade em que mais de um ingrediente ativo estão presentes no filme, o ingrediente ativo mais amargo está presente nas porções laterais do filme. O ativo menos amargo pode estar igualmente distribuído por todo o filme.

Em uma modalidade ilustrada na figura 4, os ingredientes ativos ficam dispostos na primeira porção 42 e na segunda porção 44 da tira comestível 40 orientadas sobre o eixo vertical. De preferência, a porção que inclui o ingrediente ativo que tem uma percepção de gosto mais amargo é colocada mais longe da língua, de modo a retardar a dissolução do ingrediente ativo com gosto amargo. Em uma modalidade, a segunda porção 44 está presente sob a forma de uma matriz com liberação modificada compreendendo um segundo ingrediente ativo.

Em uma modalidade ilustrada na figura 5, é obtida uma tira comestível 50 que tem uma porção superior 52 e uma porção inferior 54. Os ingredientes ativos podem estar dispostos em uma ou ambas as porções da tira comestível 50. Em uma versão dessa modalidade (não mostrada), a porção inferior 54 não contém o ingrediente ativo terapêutico, mas protege o ativo sobre a porção superior 52 contra o contato imediato com a língua. Em uma modalidade, o ingrediente ativo é distribuído de modo que uma maioria

do ativo esteja presente sobre o terço superior da área superficial do filme, por exemplo mais que cerca de 50 por cento, por exemplo mais que cerca de 30 por cento do ativo está presente no terço superior do filme. Nas modalidades em que há mais de um ingrediente ativo presente no filme, o ingrediente ativo mais amargo está presente nas porções laterais do filme.

Em uma modalidade mostrada na figura 6, é obtida uma tira comestível 60 que tem uma primeira porção 62 e uma segunda porção 64. O primeiro ingrediente ativo 1 é separado do segundo ingrediente ativo 2 sobre cada uma das respectivas porções, e a tira é intencionalmente feita com um formato (isto é, uma seta) para que o consumidor ou paciente possa ser ensinado como administrar a tira de modo que o sabor do ativo com sabor mais amargo (ou que cause queimação) seja experimentado somente na parte posterior da língua. Em uma versão desta modalidade, um anestésico tópico é colocado na porção posterior da tira, de modo que o anestésico tópico seja administrado mais diretamente às áreas afetadas da garganta. Em uma versão desta modalidade, um primeiro agente flavorizante 1 está presente na primeira porção 62, a qual não compreende um ingrediente ativo terapêutico, e um ingrediente ativo terapêutico 2 está presente na segunda porção 64.

Em outra modalidade, o filme comestível tem um formato tal que o usuário intuitivamente coloca a tira na boca com a porção do filme contendo uma quantidade maior do ingrediente ativo. Isso pode ser obtido mediante o afunilamento do filme, de modo que a porção de maior área superficial seja colocada na boca primeiro. Em outra modalidade, o filme tem uma porção com formato de cabeça de seta ou ponta arredondada, de modo que a parte maior seja colocada na boca na direção indicada.

Em uma modalidade ilustrada na figura 7, uma tira comestível 70 é dotada de uma porção destacável 72 e uma segunda porção 74. O primeiro ingrediente ativo 1 é colocado sobre a porção destacável 72 que, de preferência, libera o primeiro ingrediente ativo 1 para produzir um perfil de liberação modificada em um meio de dissolução, o que seria ou na cavidade oral ou mais para dentro do trato gastrointestinal. A porção com liberação modificada pode estar sob a forma de uma matriz, que se dissolve em uma

forma com liberação modificada no trato gastrointestinal. A porção com liberação modificada pode conter, também, partículas de ingrediente ativo revestido por um revestimento com liberação modificada. O primeiro ingrediente ativo 1 pode também estar disposto na segunda porção 72 que, de preferência, libera o primeiro ingrediente ativo 1 para produzir um perfil com liberação imediata em um meio de dissolução. Em uma versão dessa modalidade (não mostrada), a porção com liberação imediata não contém um ingrediente ativo.

Em uma modalidade alternativa, uma pequena porção da tira de filme comestível que contém um ingrediente ativo farmacêutico consiste em um tipo de matriz com liberação modificada, que é capaz de separar-se da porção principal da tira de filme, quando ingerida. Essa porção separada da tira de filme desliza, então, para baixo pela parte posterior da garganta, antes de iniciar a liberação de maneira controlada no trato gastrointestinal. A porção separada poderia, também, incorporar um otimizador de textura ou agente umectante para facilitar a deglutição.

Para uso na presente invenção, a expressão "liberação modificada" se aplica à liberação ou dissolução alterada de um ingrediente ativo em um meio de dissolução, como fluidos gastrointestinais. O ingrediente ativo ou ingredientes que podem ser liberados de uma maneira modificada podem estar contidos no interior de, por exemplo, formas de dosagem, revestimentos, ou partículas, ou em qualquer porção dos mesmos, como, por exemplo, partículas dispersas por todo um meio líquido de suspensão. Tipos de liberação modificada incluem: 1) liberação estendida, ou 2) liberação retardada. Em geral, as formas de dosagem de liberação modificada são formuladas para tornar o ingrediente ativo(s) disponível durante um período de tempo prolongado após a ingestão, o que, por meio disso, possibilita uma redução na frequência de dosagem em comparação com a dosagem do mesmo ingrediente ativo(s) em uma forma de dosagem convencional. As formas de dosagem de liberação modificada também permitem o uso de combinações de ingrediente ativo em que a duração de um ingrediente ativo pode ser diferente da duração de outro ingrediente ativo.

Na modalidade em que a tira compreende uma porção desta-

cável com matriz de liberação modificada, a dita matriz pode compreender polímeros dilatáveis em água para liberação modificada por exemplo, mas não se limitando a, graus de hipromelose com alto peso molecular, inclusive aqueles disponíveis comercialmente junto à Dow Chemical sob os nomes Methocel® K100, K4M, K15M, E4M e E10M, hidroxipropilcelulose inclusive aqueles disponíveis comercialmente junto à Hercules, Inc. sob os nomes Klucel® LF, JF e GF, gelatina reticulada, gomas como goma xantana, goma de alfarrobeira, goma guar, goma manana, goma arábica, goma gelana e espessantes como carragenina e pectina. Em uma modalidade, o filme comestível compreende, em peso da porção destacável com liberação modificada, de cerca de 5 por cento a cerca de 50 por cento, por exemplo de cerca de 10 por cento a cerca de 60 por cento de um ou mais polímeros dilatáveis em água para liberação modificada.

Em uma modalidade, o ingrediente ativo com liberação modificada pode ser revestido com sistemas de polímero que conferem uma liberação entérica ao ingrediente ativo. Em uma modalidade, o ingrediente ativo com liberação modificada pode estar presente em uma matriz que confere um perfil de liberação entérica ao ingrediente ativo. A matriz pode ser uma porção destacável, conforme mostrado na figura 10, ou pode fazer parte de um filme bicamadas. Em uma modalidade, a matriz confere um perfil de liberação entérica ao ingrediente ativo. A matriz pode, também, compreender polímeros entéricos incluindo, mas não se limitando a, ftalato de hidroxipropil metil celulose (também conhecido como ftalato de hipromelose), succinato de acetato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, goma-laca e polímeros entéricos à base de polimetacrilato, bem como copolímeros e misturas dos mesmos.

Exemplos de polímeros entéricos à base de polimetacrilato adequados incluem, mas não se limitam a poli(ácido metacrílico, metacrilato de metila) 1:2, que está disponível comercialmente junto à Rohm Pharma GmbH sob o nome comercial de polímeros "EUDRAGIT S", poli(ácido metacrílico, metacrilato de metila) 1:1, que está disponível comercialmente junto à Rohm Pharma GmbH sob os nomes comerciais de

polímeros "EUDRAGIT L-100, L-30D, L12.5 e L12.5 P", e poli(ácido metacrílico, acrilato de etila) 1:1, que está disponível comercialmente junto à Rohm Pharma sob os nomes comerciais "EUDRAGIT L30-D 55 e L-100-55", junto à Eastman Chemical sob o nome comercial "Eastacryl 30D",
5 junto à Colorcon Corporation sob o nome comercial "Acryl-EZE" e junto à BASF Fine Chemicals sob o nome comercial "Kollicoat MAE 30D".

Em uma modalidade, o polímero entérico pode ser selecionado de compostos de não-acrilato, como ftalato de hidroxipropil metil celulose, succinato de acetato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de acetato de
10 celulose, ftalato de acetato de polivinila e goma-laca, bem como copolímeros e misturas dos mesmos. Em uma modalidade, o filme comestível compreende, em peso da porção destacável com liberação modificada, de cerca de 20 a cerca de 80 por cento, por exemplo de cerca de 20 por cento a cerca de 60 por cento de um ou mais polímeros entéricos.

15 Em uma modalidade, a porção de matriz com liberação modificada compreende um ingrediente ativo como parte da matriz, e um segundo ingrediente ativo que é revestido com um revestimento para liberação modificada. Em uma modalidade, a porção destacável com liberação modificada se separa porque a porção com liberação imediata do
20 filmes comestíveis é mais solúvel na boca que a porção com liberação modificada. Em outra modalidade, a porção destacável com liberação modificada tem uma linha perfurada entre a porção com liberação imediata e a porção com liberação modificada, para facilitar a separação.

Em uma modalidade, a porção de filme comestível com liberação
25 imediata contém nicotina. Em certas modalidades, a nicotina sob qualquer forma é selecionada de um grupo consistindo em um sal de nicotina, a forma de base livre da nicotina, um derivado de nicotina, como um 30 trocador de cátions de nicotina, um complexo de inclusão de nicotina ou nicotina em qualquer ligação não-covalente, nicotina ligada a zeólitos, nicotina ligada a
30 microesferas de celulose ou amido, e misturas dos mesmos. Além disso, o complexo de inclusão de nicotina pode ser uma ciclodextrina, como p-ciclodextrina. Além disso, o trocador de cátions pode ser um poliácido. Além

disso, o sal de nicotina pode ser um tartarato, hidrogênio tartarato, citrato ou maleato. A nicotina pode agir como um estimulante para se obter uma rápida redução na necessidade de fumar ou usar tabaco.

O termo "nicotina" destina-se a incluir nicotina, 3-(1-metil-2-pirrolidinil) 10 piridina, com sua forma de base, incluindo nicotina sintética bem como extratos de nicotina das plantas de tabaco, ou partes das mesmas, como o gênero *Nicotiana* por si só ou em combinação, ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade, o filme comestível incorpora nicotina em sua forma de base livre, ou sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável solúvel em água, seja por si só ou adsorvida em um adsorvente, ou 15 sob a forma de um complexo com um trocador de cátions ou misturas dos supracitados, sob a forma de um complexo de inclusão, como um complexo de ciclodextrina, por exemplo p-ciclodextrina, podendo ser empregada, 15 também, qualquer outra forma adequada e farmaceuticamente aceitável.

Em uma modalidade ilustrada na figura 8, é mostrada uma tira comestível 80 que tem, integradas, uma pluralidade de microesferas em microgel preenchidas com líquido 82. As microesferas preenchidas com líquido 82 contêm pelo menos um ingrediente ativo 1, enquanto a tira de filme 20 80 compreende, opcional e adicionalmente, um segundo ingrediente ativo 2.

Em uma modalidade ilustrada na figura 9, uma tira de filme comestível 90 é dotada de um primeiro ingrediente ativo 1 que é aporcionado em um gradiente de maneira genericamente crescente, com uma pluralidade de porções segmentadas 92. As porções de gradiente 92 do primeiro ingrediente ativo 1 são separadas e distintas uma da outra, e estão 25 posicionadas ao longo do comprimento da tira comestível 90, em uma superfície principal da mesma. Em uma outra versão dessa modalidade, um agente flavorizante 1 é aporcionado em um gradiente de maneira genericamente crescente, e um ingrediente ativo terapêutico é aporcionado de 30 maneira gradual e genericamente crescente por todo o filme.

Em uma modalidade ilustrada na figura 10, é obtida uma tira comestível 100 que tem uma porção afilada 102 que indica a direção na qual

a tira de filme comestível deve ser administrada. Em outra modalidade, a tira de filme comestível 100 tem, em vez de ou em adição a uma porção afilada 102, uma porção texturizada 104 em um lado, para manuseio e preensão mais fáceis. Em outra modalidade, a tira de filme comestível tem uma alça comestível que se projeta a partir do topo da embalagem, sendo que o usuário sabe que essa porção da tira de filme se destina a ser segura pelos dedos e, subsequentemente, a extremidade oposta é colocada dentro da boca, e contém o teor mais alto de ingrediente ativo. Essa alça comestível pode ter qualquer formato adequado, por exemplo um anel ou uma porção oca, ou uma porção com cristas, que facilite a ação de segurar o filme.

A presente invenção refere-se, também, a um método para aplicação de um anestésico tópico à parte posterior da garganta, ao colocar o ativo sobre a porção posterior da tira de filme comestível, direcionando assim a aplicação do anestésico somente à garganta. Os ativos adequados para tratamento de dor de garganta incluem anestésicos tópicos como, por exemplo mas não se limitando a, diclonina, benzocaína e lidocaína, sais como cloreto de sódio, cloreto de potássio e cloreto de magnésio, e agentes suavizantes como pectina. Nessa modalidade, o ativo é aporcionado sobre a parte da tira que está em estreita proximidade com a área afetada da garganta.

As várias modalidades acima descritas são adequadas para o tratamento de muitos problemas do trato respiratório superior inclusive, por exemplo, faringite viral aguda. O tratamento dessa condição é geralmente sintomático, e consiste principalmente em repouso, gargarejo com solução salina morna, pastilhas para garganta contendo um anestésico brando, pelo menos 1,89 L (2 quartos) de fluido diariamente, e analgésicos conforme necessário.

A invenção apresenta um filme fisiologicamente aceitável que é particularmente bem adaptado para aderir-se e dissolver-se na boca de um consumidor, de modo a liberar para o mesmo um ou mais ingredientes farmacologicamente ativos. Os filmes preferenciais, de acordo com a presente invenção, compreendem um ou mais agentes farmacologicamente ativos dispostos em locais selecionados do filme, um agente formador de filme, e

pelo menos um dos seguintes ingredientes adicionais: água, agentes microbicidas, agentes plastificantes, agentes flavorizantes, agentes estimulantes da salivação, agentes de resfriamento, tensoativos, agentes estabilizantes, agentes emulsificantes, agentes espessantes, agentes de ligação, 5 agentes corantes, adoçantes, fragrâncias, triglicerídeos, conservantes, óxidos de polietileno, propileno glicol e similares.

Em uma modalidade, o filme comestível libera sabores sequenciais ao consumidor, ou seja, o primeiro sabor é perceptível para o consumidor antes do segundo sabor, ou vice-versa. Em uma modalidade, por exemplo, 10 consumidor percebe o primeiro sabor que está substancialmente ausente do segundo sabor durante algum período de tempo e, então, opcionalmente o consumidor percebe ambos os sabores durante um período de tempo, mas em níveis variados de intensidade e, então, finalmente o consumidor percebe o segundo sabor substancialmente ausente do primeiro sabor durante um 15 período de tempo. Em outra modalidade, o consumidor percebe tanto o primeiro e como o segundo sabores inicialmente, seguido de um período de tempo durante o qual a intensidade do primeiro sabor diminui, e o paciente continua a perceber o segundo sabor após a percepção do primeiro sabor ter diminuído ou desaparecido. Em uma modalidade, o primeiro sabor pode estar 20 presente em uma porção do filme comestível, e o segundo sabor pode estar presente em, uma segunda porção do filme comestível. Em outra modalidade, pelo menos um sabor está distribuído sob a forma de um gradiente ao longo da área superficial em seção transversal do filme, sendo que a concentração é gradualmente aumentada ou diminuída ao longo do comprimento do filme. Em 25 uma modalidade, um sabor está presente sobre uma face de um filme comestível bicamada e um segundo sabor está presente sobre a segunda camada do filme comestível. Em uma modalidade, uma camada de um filme comestível bicamada compreende pelo menos um agente farmacêutico ativo, e a segunda camada compreende um sabor, sendo substancialmente isenta do 30 primeiro agente farmacêutico ativo.

Por exemplo, o agente flavorizante pode persistir na cavidade oral até depois de todo, ou substancialmente todo, o filme comestível ter sido

deglutido, de modo que o paciente continua a perceber o segundo sabor após a forma de dosagem ter sido deglutida. O agente flavorizante pode ser um sólido com formato específico ou com outra propriedade física ou química que tenha uma certa adesão ou tensão superficial na cavidade oral.

5 Em uma modalidade específica, pelo menos um agente flavorizante está sob a forma de filmes em flocos que ficam em suspensão no filme comestível, ao serem combinados ao mesmo. Os filmes em flocos que têm, de preferência, uma espessura de cerca de 0,05 mm, revestem as superfícies da cavidade bucal e são mantidos no lugar até depois de toda a forma de dosagem ter

10 sido deglutida. Os filmes em flocos tem uma espessura média de pelo menos cerca de 0,025 mm, por exemplo pelo menos cerca de 0,04 mm. Em uma modalidade, uma primeira quantidade de agente flavorizante é suspensa ou dissolvida no filme comestível sob a forma de um particulado, e uma segunda quantidade de agente flavorizante está sob a forma de um

15 filme em flocos, sendo que a segunda quantidade pode ser de outro ou do mesmo agente flavorizante da primeira quantidade de agente flavorizante.

Os agentes flavorizantes adequados são, por exemplo, aquelas blendas proprietárias de produtos químicos disponíveis comercialmente junto a várias empresas de flavorizantes, por exemplo International Flavors and

20 Fragrances, Busch Boake Allen, e Firmenich. Os sabores típicos a serem conferidos por esses agentes flavorizantes incluem, mas não se limitam a sabores de fruta como cereja, frutas vermelhas, cítrico, maçã, uva, melancia e similares, sabores de doce como chocolate, baunilha, caramelo, goma de mascar, algodão doce e similares, e sabores de menta como hortelã-

25 pimenta, menta, canela, mentol e similares.

Em outra modalidade da invenção, o filme comestível compreende também um agente texturizante. Nesse caso, o filme comestível pode, inicialmente, ter uma primeira textura lisa, arenosa ou outra, exibida em uma porção do filme. Uma segunda porção do filme pode compreender uma

30 textura separada devido a uma concentração diferente do primeiro agente texturizante, ou a um tipo diferente de agente texturizante. O filme comestível pode exibir texturas duplas, ou seja, regiões distintas de cada textura,

como um redemoinho de duas texturas separadas, ou áreas pequenas ou grandes de uma textura dentro de outra textura.

Análise do ativo

5 A quantidade de ingrediente ativo presente no filme comestível pode ser analisada por uma variedade de meios. Em uma modalidade, a quantidade de ativo é calculada como área em uma porção da área superficial em seção transversal. As partículas que estão presentes sob a forma de um cristal, partículas revestidas ou ligadas a uma resina de troca de íons podem ser medidas com o uso de microscopia por luz ou microscopia eletrônica de
10 varredura, em que várias porções de partículas podem ser separadas e medidas quanto a sua contribuição para a área de superfície total.

Em uma modalidade, as porções segmentadas contêm uma concentração de ingrediente ativo que é mais alta que outra porção. Nessa modalidade, a porção compreende, em peso dentro de uma parte de uma
15 porção segmentada com um comprimento de pelo menos cerca de 2 milímetros a um máximo de 6 milímetros, uma concentração que é 10 por cento maior, por exemplo 25 por cento maior, em peso do total de ativo, que uma parte de uma porção separada do filme com igual comprimento. A concentração é definida, na presente invenção, como o peso de ingrediente ativo por unidade de peso
20 do filme comestível ou da porção de filme (isto é, mg de ativo/mg de filme comestível). Nessa modalidade, o ingrediente ativo é medido por meio de teste do ativo em uma porção recortada do filme com o dito comprimento, usando-se as técnicas típicas de teste, como química molhada, microscopia e cromatografia líquida. Em uma modalidade, o filme e o ingrediente ativo são
25 dissolvidos em um meio adequado para realização do teste.

A expressão "fisiologicamente aceitável", para uso na presente invenção, se destina a abranger os compostos que, mediante administração a um paciente, são adequadamente tolerados sem causar efeitos colaterais negativos indevidos. A expressão abrange compostos comestíveis.

30 A expressão "agentes farmacologicamente ativos", para uso na presente invenção, se destina a abranger agentes além de alimentos, os quais promovem uma alteração estrutural e/ou funcional em e/ou sobre os

corpos aos quais foram administrados. Esses agentes não são particularmente limitados, porém precisam ser fisiologicamente aceitáveis e compatíveis com o filme. Os agentes farmacologicamente ativos adequados incluem, mas não se limitam a: agentes microbicidas, como triclosan, cloreto de cetilpiridínio, brometo de domifeno, sais de amônio quaternário, compostos de zinco, sanguinarina, fluoretos, alexidina, octonidina, EDTA e similares, drogas anti-inflamatórias não-esteroidais, como aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, diflunisal, fenoprofeno cálcico, naproxeno, tolmetina sódica, indometacina e similares, antitussivos, como benzonatato, edisilato de caramifeno, mentol, hidrobrometo de dextrometorfano, cloridrato de clofedianol e similares, descongestionantes, como cloridrato de pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, sulfato de pseudoefedrina e similares, anti-histamínicos, como maleato de bromfeniramina, maleato de clorfeniramina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, maleato de dexclorfeniramina, cloridrato de difenidramina, cloridrato de difenilpiralina, maleato de azatadina, citrato de difenidramina, succinato de doxilamina, cloridrato de prometazina, maleato de pirilamina, citrato de tripelenamina, cloridrato de triprolidina, acrivastina, loratidina, bromfeniramina, dexbronfeniramina e similares, expectorantes como, guaifenesina, ipecacuanha, iodeto de potássio, hidrato de terpinina e similares; antidiarréicos, como loperamida e similares, antagonistas de H₂, como famotidina, ranitidina e similares, inibidores da bomba de prótons, como omeprazol, lansoprazol e similares, depressores gerais não-seletivos do SNC, como alcoóis alifáticos, barbituratos e similares, estimulantes gerais não-seletivos do SNC, como cafeína, nicotina, estriquina, picrotoxina, pentilenotetrazol e similares, fármacos que modificam seletivamente a função do SNC, como fenil hidantoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, etossuximida, metsuximida, fensuximida, trimetadiona, diazepam, benzodiazepinas, fenacemida, feneturida, acetazolamida, sultiame, brometo e similares, fármacos anti-parkinsonismo como levodopa, amantadina e similares, analgésicos narcóticos como morfina, heroína, hidromorfona, metopona, oximorfona, levorfanol, codeína, hidrocodona, xicodona, nalorfina, naloxona, naltrexona e similares, analgésicos antipiréticos

como salicilatos, fenil butazona, indometacina, fenacetina e similares, e medicamentos psicofarmacológicos como clorpromazina, metotrimeprazina, haloperidol, clozapina, reserpina, imipramina, tranilcipromina, fenzina, lítio e similares.

5 Em uma modalidade específica, pelo menos um ingrediente ativo é selecionado a partir de um derivado de ácido propiônico NSAID, que são analgésicos farmacologicamente aceitáveis/fármacos anti-inflamatórios não esteroidais que têm um livre $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ou um grupo de sal farmacologicamente aceitável, como $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}-\text{Na}^+$ ou
10 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-\text{Na}^+$, que são tipicamente fixados de maneira direta ou por meio de uma funcionalidade carbonila a um sistema de anel, de preferência um sistema de anel aromático.

Exemplos de derivados úteis de ácido propiônico incluem ibuprofeno, naxopreno, benoxaprofeno, naxopreno de sódio, fenbufeno,
15 flurbiprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcio, flurbiprofeno, tiaprofênico, oxaprozina, fenbuprofeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprofeno, pranoprofeno, microprofeno, tioxaprofeno, suprofen, alminoprofeno, ácido tiaprofênico, fluprofeno, ácido buclóxico, e sais farmacologicamente aceitáveis, derivados, e combinações dos mesmos.

20 Em uma modalidade da invenção, pelo menos um ingrediente ativo pode ser selecionado a partir de bisacodil, albuterol, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactase, mesalamina, bismuto, antiácidos e sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres, isômeros, e misturas dos mesmos.

25 Em uma outra modalidade específica da invenção, pelo menos um ingrediente ativo pode ser selecionado a partir de pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenidramina, clofedanol, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, misturas dos mesmos e sais farmacologicamente aceitáveis,
30 ésteres, isômeros, e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade específica, o ingrediente ativo na porção de liberação modificada é selecionado a partir de fenilefrina, pseudoefedrina,

dextrometorfano, difenidramina, clorfeniramina e misturas dos mesmos.

- 5 A quantidade de agente farmacologicamente ativo que pode ser usada nos filmes de dissolução rápida, de acordo com a presente invenção, depende da dose necessária para fornecer uma quantidade eficaz do agente farmacologicamente ativo. Exemplos de doses para agentes farmacologicamente ativos específicos que podem ser liberados por uma tira de filme para uso oral com dissolução rápida são revistos na tabela A.

Tabela A

Ingrediente ativo	Dose preferencial
Maleato de clorfeniramina	4 mg
Maleato de bronfeniramina	4 mg
Dexclorfeniramina	2 mg
Dexbronfeniramina	2 mg
Cloridrato de triprolidina	2,5 mg
Acrivastina	8 mg
Maleato de azatadina	1 mg
Loratidina	10 mg
Cloridrato de fenilefrina	10 mg
Hidrobrometo de dextrometorfano	10 a 30 mg
Cetoprofeno	12,5 a 25 mg
Succinato de sumatriptano	35 a 70 mg
Zolmitriptana	2,5 mg
Loperamida	2 mg
Famotidina	10 mg a 20 mg
Nicotina	2 mg
Cloridrato de difenidramina	12,5 a 25 mg
Cloridrato de pseudoefedrina	30 mg

- 10 Os ingredientes ativos podem estar presentes em um estado cristalino ou amorfo. Em uma modalidade, o primeiro ingrediente ativo é solubilizado dentro dos materiais de filme, enquanto o segundo ingrediente ativo é suspenso. Para ingredientes ativos em suspensão, o tamanho médio de partícula pode ser de cerca de 1 micron a cerca de 200 microns,

por exemplo de cerca de 5 microns a cerca de 70 microns.

Em uma modalidade, um antiácido está presente na tira de filme comestível, para tratar refluxo esofágico. O refluxo esofágico pode causar desconforto na parte posterior da garganta, devido ao ácido que sobe através da mesma. Se o antiácido estiver presente em uma extremidade de um filme afunilado, o mesmo pode ser usado para tratamento localizado de refluxo. Os antiácidos adequados incluem, mas não se limitam a, carbonato de cálcio, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio, carbonato de magnésio, hidróxido de alumínio, bicarbonato de sódio e diidróxi alumínio carbonato de sódio. Em uma modalidade, o antiácido está presente a um teor que é menor que a quantidade recomendada na monografia USP para obtenção de alívio temporário do refluxo. Esse filme pode, também, incluir polidimetil siloxanos. Exemplos de polidimetil siloxanos adequados, que incluem, mas não se limitam a dimeticona e simeticona, são aqueles descritos nas Patentes US n^os 4.906.478, 5.275.822, e 6.103.260, cujos conteúdos estão expressamente aqui incorporados, a título de referência. Para uso na presente invenção, o termo "simeticona" refere-se à classe mais ampla de polidimetil siloxanos, incluindo, mas não se limitando a simeticona e dimeticona.

As resinas de troca iônica podem ser usadas para mascaramento de sabor do ingrediente ativo. As resinas preferenciais para esse propósito são insolúveis em água, e consistem em uma matriz orgânica ou inorgânica farmacologicamente inerte, contendo grupos funcionais covalentemente ligados que são iônicos ou capazes de serem ionizados sob as condições adequadas de pH. A matriz orgânica pode ser sintética (por exemplo, polímeros ou copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, estireno sulfonatado, divinil benzeno sulfonatado), ou parcialmente sintética (por exemplo, celulose modificada e dextranos). A matriz inorgânica pode também ser, por exemplo, gel de sílica modificado pela adição de grupos iônicos.

Os grupos iônicos covalentemente ligados podem ser fortemente ácidos (por exemplo ácido sulfônico), fracamente ácidos (por exemplo ácido carboxílico), fortemente básicos (por exemplo amônio quaternário), fracamente básicos (por exemplo amina primária), ou uma combi-

nação de grupos ácidos e básicos. Em geral, os tipos de trocadores iônicos adequados ap us na cromatografia por troca iônica e para aplicações como desionização de água são adequados ao uso nestas preparações para liberação controlada de fármacos. Esses trocadores iônicos são descritos por H. F. Walton em "Principles of Ion Exchange" (páginas 312 343). A resina de troca de íons útil na presente invenção tem capacidades de troca abaixo de cerca de 6 miliequivalentes por grama (meq/g) e, de preferência, abaixo de cerca de 5,5 meq/g.

A resina é reticulada com um agente de reticulação selecionado a partir de compostos difuncionais capazes de reticular poliestirenos, os quais são de conhecimento comum no estado da técnica. De preferência, o agente de reticulação é um composto de divinila ou polivinila. Com a máxima preferência, o agente de reticulação é divinil benzeno. A resina é reticulada a uma extensão de cerca de 3 a cerca de 20%, de preferência de cerca de 4 a cerca de 16%, com mais preferência de cerca de 6 a cerca de 10% e, com a máxima preferência, cerca de 8%, em peso, com base no total de resina. A resina é reticulada com o agente de reticulação, por meios bem-conhecidos na técnica.

O tamanho das partículas de resina de troca de íons precisa, de preferência, estar na faixa de cerca de 20 a cerca de 200 micrômetros. Os tamanhos de partícula substancialmente abaixo do limite inferior são de difícil manuseio em todas as etapas do processamento. Os tamanhos de partícula substancialmente acima do limite superior, por exemplo resina de troca de íons disponível comercialmente, com um formato esférico e diâmetros de até cerca de 1.000 micrômetros, são arenosas em formas de dosagem líquidas, e têm uma tendência maior a fraturas quando submetidas a ciclos de secagem-hidratação.

As resinas representativas úteis à presente invenção incluem AMBERLITE IRP-69 (obtida junto à Rohm and Haas) e Dow XYS-40010.00 (obtida junto à The Dow Chemical Company). Ambas são polímeros sulfonados compostos de poliestireno reticulado com 8% de divinil benzeno, com uma capacidade de troca iônica de cerca de 4,5 a 5,5 meq/g de resina

seca (forma H⁺). Sua diferença essencial está na forma física. A AMBERLITE IRP-69 compreende partículas de formato irregular com um tamanho na faixa de 47 a 149 micrômetros, produzidas mediante a moagem das esferas-mãe de AMBERLITE IRP-120, com tamanho maior. O
5 produto Dow XYS-40010.00 compreende partículas esféricas com um tamanho na faixa de 45 a 150 micrômetros. Outra resina de troca útil, a Dow XYS-40013.00, consiste em um polímero composto de poliestireno reticulado com 8% de divinil benzeno e funcionalizado com um grupo de amônio quaternário, sendo que sua capacidade de troca está normalmente
10 na faixa de aproximadamente 3 a 4 meq/g de resina seca.

A resina da máxima preferência é AMBERLITE IRP-69. Entretanto, em modalidades menos preferenciais, o agente de mascaramento de sabor não precisa ser uma resina de troca de íons. Nessas modalidades, o agente de mascaramento de sabor pode ser, por exemplo, trissilicato de magnésio.
15 Consulte, por exemplo, as patentes US n° 4.650.663 e 4.581.232 de Peters et al. O sabor pode também ser mascarado por polímeros, como EUDRAGIT E (Rohm and Haas), e/ou celulósicos, como etilcelulose e similares.

O agente formador de filme usado nos filmes de acordo com a
20 presente invenção pode ser selecionado do grupo consistindo em pululano, hidroxipropilmetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropilcelulose, polivinil pirrolidona, carboximetil celulose, álcool polivinílico, alginato de sódio, polietileno glicol, goma xantana, goma tragacanto, goma guar, goma acácia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metacrilato de metila, polímero
25 de carboxivinila, amilose, amido com alto teor de amilose, amido com alto teor de amilose hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levano, elsinano, colágeno, gelatina, zeína, glúten, isolado de proteínas de soja, isolado de proteínas de soro do leite, caseína e misturas dos mesmos. Um formador de filme preferencial é o pululano, em quantidades na faixa de cerca de 0,01 a
30 cerca de 99%, em peso, de preferência de cerca de 30 a cerca de 80%, em peso, com mais preferência de cerca de 45 a cerca de 70%, em peso e, com mais preferência ainda, de cerca de 60 a cerca de 65%, em peso do filme.

Exceto onde especificado em contrário, o termo "%, em peso", para uso na presente invenção com referência ao produto final (isto é, o filme, em oposição à formulação usada para criá-lo), denota a porcentagem do peso seco total contribuído pelo ingrediente em questão. Esse valor teórico pode diferir do valor experimental pois, na prática, o filme tipicamente retém parte da água e/ou do etanol usado na preparação.

Nas modalidades contendo um teor relativamente alto de óleo, é preferencial evitar quantidades substanciais de umectante no filme (sendo mais preferencial não usar qualquer umectante no filme), de modo a evitar a produção de um filme demasiadamente úmido e que adere a si mesmo. Em particular, é preferencial formular filmes com alto teor de óleo com um agente plastificante diferente de glicerina, que é também um umectante, e com um adoçante diferente de sorbitol, que é um umectante moderado.

Os agentes estimulantes de salivação podem também ser adicionados aos filmes de acordo com a presente invenção. Os agentes estimulantes de salivação úteis são aqueles apresentados na patente US nº 4.820.506. Os agentes estimulantes de salivação incluem ácidos alimentícios como ácido cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico e tartárico. Os ácidos alimentares preferenciais são os ácidos cítrico, málico e ascórbico. A quantidade de agentes estimulantes de salivação presentes no filme é de cerca de 0,01 a cerca de 12%, em peso, de preferência de cerca de 1% a cerca de 10%, em peso e, com mais preferência ainda, de cerca de 2,5% a cerca de 6%, em peso.

Os plastificantes podem ser usados na porção formadora de filme do filme comestível. Na modalidade em que o filme comestível compreende uma porção destacável de matriz com liberação modificada, um plastificante pode também ser usado. Os agentes plastificantes preferenciais incluem triacetina em quantidades na faixa de cerca de 0 a cerca de 20%, em peso, de preferência de cerca de 0 a cerca de 10%, em peso. Outros agentes plastificantes adequados incluem, mas não se limitam a, polietileno glicol, propileno glicol, glicerina, sorbitol, citrato de trietil, citrato de tributila, sebacato de dibutila, óleos vegetais como óleo de mamona,

óleo de colza, óleo de oliva e óleo de gergelim, tensoativos como polissorbatos, lauril sulfatos de sódio e dioctilssulfosuccinatos de sódio, mono acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, gomas naturais, triacetina, monoacetina, diacetina, citrato de acetil tributila, oxalato de dietila, malato de dietila, fumarato de dietila, malonato de dietila, ftalato de dioctila, succinato de dibutila, tributirato de glicerol, monoeste-
5 tearato de glicerol, óleo de ricino hidrogenado, triglicerídeos e glicerídeos substituídos, bem como misturas dos mesmos.

Os agentes de resfriamento preferenciais incluem succinato de monomentila, em quantidades na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 2,0%,
10 em peso, de preferência de cerca de 0,2 a cerca de 0,4%, em peso. Um agente de resfriamento contendo succinato de monomentila está disponível junto à Mane, Inc. Outros adequados agentes de resfriamento incluem WS3, WS23, Ultracool II ou refrigerantes não-voláteis como aqueles
15 disponíveis sob o nome comercial "Cooler n° 2" disponível junto à International Flavors and Fragrances (IFF) Corporation, e similares.

Em uma modalidade, pode ser adicionado um agente ou elemento sensorial de aquecimento. Os agentes de aquecimento são especialmente úteis na otimização da experiência do consumidor para a
20 aplicação de um ingrediente ativo para o trato respiratório superior, como pseudoefedrina, fenilefrina, dextrometorfano, difenidramina, clorfeniramina ou mentol. Os agentes de aquecimento adequados podem incluir, mas não se limitam a, capsaicina.

Os tensoativos preferenciais incluem mono e diglicerídeos de ácidos graxos e ésteres de polióxí etileno sorbitol, como Atmos 300 e Polissorbato 80. O tensoativo pode ser adicionado em quantidades na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 15%, em peso, de preferência de cerca de 1 a
25 cerca de 5%, em peso, do filme. Outros tensoativos adequados incluem ácido plurônico, lauril sulfato de sódio e similares.

Os agentes estabilizantes preferenciais incluem goma xantana, goma de alfarrobeira e carragenina, em quantidades na faixa de cerca de 0 a cerca de 10%, em peso, de preferência de cerca de 0,1 a cerca de 2%,
30

em peso, do filme. Outros agentes estabilizantes adequados incluem goma guar e similares.

Os agentes emulsificantes preferenciais incluem estearato de trietanolamina, compostos de amônio quaternário, acácia, gelatina, lecitina, bentonita, goma vê e similares, em quantidades na faixa de cerca de 0 a 5
5 cerca de 5%, em peso, de preferência de cerca de 0,01 a cerca de 0,7%, em peso, do filme.

Os agentes espessantes preferenciais incluem metilcelulose, carboxil metil celulose e similares, em quantidades na faixa de cerca de 0 a 10
10 cerca de 20%, em peso, de preferência de cerca de 0,01 a cerca de 5%, em peso.

Os agentes de ligação preferenciais incluem amido, em quantidades na faixa de cerca de 0 a cerca de 10%, em peso, de preferência de cerca de 0,01 a cerca de 2%, em peso, do filme.

Os adoçantes adequados que podem ser incluídos são aqueles bem-conhecidos na técnica, incluindo adoçantes tanto naturais como artificiais. Os adoçantes adequados incluem, por exemplo: agentes adoçantes solúveis em água, como monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos como xilose, ribose, glicose (dextrose), manose, galactose, frutose (levulose), 15
20 sacarose (açúcar), maltose, açúcar invertido (uma mistura de frutose e glicose derivada de sacarose), amido parcialmente hidrolisado, sólidos de xarope de milho, di-hidrochalconas, monelina, esteviosídeos e glicirizina, adoçantes artificiais solúveis em água, como os sais solúveis de sacarina, isto é, sais de sacarina sódica ou cálcica, sais de ciclamato, o sal de sódio, amônio ou cálcio de 25
30 de 3,4-di-hidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido, o sal de potássio de 3,4-diidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido (acesulfame-K), a forma de ácido livre da sacarina e similares, adoçantes à base de dipeptídeo, como adoçantes derivados de ácido L-aspartico, como éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina (aspartame) e materiais descritos nas patentes US nº 3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina e L-aspartil-L-2,5, diidrofetil-glicina, L-aspartil-2,5-diidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-ciclo-hexeno)-alanina e

similares, adoçantes solúveis em água derivados de adoçantes de ocorrência natural solúveis em água, como um derivado clorado do açúcar comum (sacarose) conhecido, por exemplo, sob a descrição de produto de sucralose, e adoçantes à base de proteína, como *Thaumatococcus danielli* (taumatina I e II).

5 Em geral, é usada uma quantidade eficaz de adoçante auxiliar para proporcionar o nível de doçura desejado para uma composição específica, e essa quantidade irá variar conforme o adoçante selecionado. Essa quantidade será normalmente de 0,01% a cerca de 10%, em peso das composições, quando for usado um adoçante de fácil extração. Os

10 adoçantes solúveis em água descritos na categoria A, acima, são geralmente usados em quantidades de cerca de 0,01 a cerca de 10%, em peso e, de preferência, em quantidades de cerca de 2 a cerca de 5%, em peso. Outros adoçantes são geralmente usados em quantidades de cerca de 0,01 a cerca de 10%, em peso, de preferência de cerca de 2 a cerca de 8%, em

15 peso e, com a máxima preferência, de cerca de 3 a cerca de 6%, em peso. Essas quantidades podem ser usadas para obter um nível desejado de doçura, independente do nível de sabor obtido a partir de qualquer óleo flavorizante opcional usado. Os flavorizantes que podem ser usados incluem aqueles conhecidos pelo versado na técnica, como flavorizantes naturais e

20 artificiais. Esses flavorizantes podem ser escolhidos a partir de óleos flavorizantes e aromáticos flavorizantes sintéticos, e/ou de óleos, óleo-resinas e extratos derivados de plantas, folhas, flores, frutos e outros, e combinações dos mesmos. Os óleos flavorizantes representativos incluem:

25 óleo de menta, óleo de canela, óleo de hortelã, óleo de cravo, óleo de louro, óleo de tomilho, óleo de folhas de cedro, óleo de noz moscada, óleo de sálvia e óleo de amêndoas amargas. São úteis, também, os sabores de fruta artificiais, naturais ou sintéticos como baunilha, chocolate, café, cacau e óleos cítricos, inclusive de limão, laranja, uva, lima e toronja, bem como

30 essências de fruta inclusive maçã, pera, pêssego, morango, framboesa, cereja, ameixa, abacaxi, abricô e outros. Esses flavorizantes podem ser usados individualmente ou em misturas. Os sabores comumente usados incluem mentas, como hortelã-pimenta, baunilha artificial, derivados de

canela e vários sabores de fruta, sejam estes usados individualmente ou em misturas. Também podem ser usados flavorizantes como aldeídos e ésteres, inclusive acetato de cinamila, cinamaldeído, citral, dietilacetato, acetato de diidrocarvila, formiato de eugenila, p-metil anisol, e outros.

5 Em geral, pode ser usado qualquer flavorizante ou aditivo alimentar, como aqueles descritos em "Chemicals Used in Food Processing", publicação 1274 da National Academy of Sciences (Academia Nacional de Ciências dos EUA), páginas 63 a 258. Exemplos adicionais de flavorizantes à base de aldeído incluem, mas não se limitam a, acetaldeído (maçã), benzaldeído (cereja, amêndoa), aldeído cinâmico (canela), citral, isto é, alfa citral (limão, lima), neral, isto é, beta citral (limão, lima), decanal (laranja, limão), etil vanilina (baunilha, creme), heliotropina, isto é, piperonal (baunilha, creme), vanilina (baunilha, creme), alfa-amil cinamaldeído (sabores frutados com especiarias), butiraldeído (manteiga, queijo), valeraldeído (manteiga, queijo), 10 citronelal (modifica, muitos tipos), decanal (frutas cítricas), aldeído C-8 (frutas cítricas), aldeído C-9 (frutas cítricas), aldeído C-12 (frutas cítricas), 2-etil butiraldeído (frutas vermelhas), hexenal, isto é, trans-2 (frutas vermelhas), tolilaldeído (cereja, amêndoa), veratraldeído (baunilha), 2,6-dimetil-5-heptenal, isto é, melonal (melão), 2-6-dimetil octanal (frutas verdes) e 2-dodecenal 15 (cítricos, mandarina), cereja, uva, misturas dos mesmos e similares.

 A quantidade de flavorizante usada é normalmente uma questão de preferência, sujeita a fatores como tipo de sabor, sabor individual e intensidade desejada. Assim, a quantidade pode sofrer variações para se obter o resultado desejado no produto final. Essas variações estão dentro 25 das capacidades dos versados na técnica, sem necessidade de experimentações indevidas. Em geral, são úteis as quantidades de cerca de 0,1 a cerca de 30%, em peso, de preferência quantidades de cerca de 2 a cerca de 25%, em peso, % e, com mais preferência, quantidades de cerca de 8 a cerca de 10%, em peso.

30 As composições da presente invenção podem também conter agentes corantes ou colorizantes. Os agentes corantes são usados em quantidades eficazes para produzir a cor desejada. Os agentes corantes úteis

na presente invenção incluem pigmentos como dióxido de titânio, que pode ser incorporado em quantidades de até cerca de 5%, em peso e, de preferência, menos que cerca de 1%, em peso. Os corantes podem, também, incluir corantes alimentícios naturais e corantes adequados ao uso em aplicações alimentares, farmacêuticas e cosméticas. Esses corantes são conhecidos como corantes e lagos FD&C. Os materiais aceitáveis para o espectro de uso anteriormente mencionado são, de preferência, solúveis em água, e incluem Azul FD&C nº 2, que é o sal dissódico do ácido 5,5-indigotina dissulfônico. De modo similar, o corante conhecido como Verde nº 3 compreende um corante à base de trifenilmetano, sendo o sal monossódico de 4-[4-N-etil-p-sulfobenzilamino) difenil-metileno]-[1-N-etil-N-p-sulfônio benzil)-2,5-ciclo-hexadieno imina]. Uma recitação completa de todos os corantes FD&C e D&C, bem como suas correspondentes estruturas químicas, pode ser encontrada em "Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology", Volume 5, páginas 857 a 884, cujo texto está, conseqüentemente, aqui incorporado a título de referência.

Os filmes podem, também, incluir um triglicerídeo. Exemplos de triglicerídeo incluem óleos vegetais como óleo de milho, óleo de girassol, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de canola, óleo de soja e misturas dos mesmos. Um triglicerídeo preferencial é o óleo de oliva. O triglicerídeo é adicionado ao filme em quantidades de cerca de 0,1% a cerca de 12%, em peso, de preferência em uma faixa de cerca de 0,5% a cerca de 9%, em peso, do filme.

Os filmes podem incluir um conservante em quantidades de cerca de 0,001% a cerca de 5%, em peso, de preferência de cerca de 0,01% a cerca de 1%, em peso, do filme. Os conservantes preferenciais incluem benzoato de sódio e sorbato de potássio. Outros conservantes adequados incluem, mas não se limitam a, sais de edetato (também conhecidos como sais de ácido etilenodiamino tetraacético, ou EDTA, como EDTA dissódico) e parabenos (por exemplo, metil, etil, propil ou butil-hidroxibenzoatos, etc.) ou ácido sórbico. Os conservantes mostrados acima são exemplificadores, mas cada conservante precisa ser avaliado empiricamente, em cada formulação, para garantir a compatibilidade e a

eficácia do conservante. Métodos para avaliar a eficácia dos conservantes em formulações farmacêuticas são conhecidos pelos versados na técnica.

Os filmes podem, também, incluir um composto de óxido de polietileno. O peso molecular dos compostos de óxido de polietileno está na faixa de cerca de 50.000 a cerca de 6.000.000. Um composto de óxido de polietileno preferencial é o N-10, disponível junto à Union Carbide Corporation. O composto de óxido de polietileno é adicionado em quantidades de cerca de 0,1% a cerca de 5%, em peso, de preferência de cerca de 0,2% a cerca de 4,0%, em peso, do filme.

Os filmes pode, também, incluir propileno glicol. O propileno glicol é adicionado em quantidades de cerca de 1% a cerca de 20%, em peso, de preferência de cerca de 5% a cerca de 15%, em peso, do filme.

Os métodos para preparo de filmes de acordo com a presente invenção são capazes de encapsular os ingredientes oleosos dentro da matriz formadora de filme, e de manter a integridade do filme mesmo quando este contém óleos em quantidades de 10%, em peso, ou mais.

Em certos métodos para o preparo de filmes de acordo com a presente invenção, os ingredientes formadores de filme são misturados e hidratados com água separadamente dos ingredientes solúveis em água, os quais são misturados em solução aquosa separadamente dos ingredientes orgânicos e tensoativos. Nesses métodos, a formulação final é, de preferência, produzida mediante a mistura da fase formadora de filme com a fase aquosa, seguida da mistura da fase orgânica, que inclui tensoativos como Polissorbató 80 e Atmos 300. Essa massa é misturada até emulsionar. Em outras modalidades, as fases aquosas e de formação de filme são combinadas em uma fase única mediante a dissolução, na água, dos ingredientes solúveis em água, seguida da adição das gomas para hidratar. A fase orgânica é, então, adicionada e essa fase aquosa única.

A formulação resultante é moldada em um substrato adequado e seca para formar um filme. O filme é, de preferência, seco a ar ou seco sob ar morno, e cortado em uma dimensão desejada, embalado e armazenado. O filme pode conter de cerca de 0,1% a cerca de 10%, em

peso, de preferência de cerca de 3% a cerca de 8%, em peso e, com mais preferência ainda, de cerca de 4 a cerca de 7%, em peso, de umidade.

A fase formadora de filme pode incluir pululano e agentes estabilizantes como goma xantana, goma de alfarrobeira e carragenina.

5 Esses ingredientes são misturados e, então, hidratados em água durante cerca de 30 a cerca de 48 horas, para formar um gel. A água é, de preferência, aquecida até uma temperatura de cerca de 25 a cerca de 45°C para promover a hidratação. A quantidade de água é de cerca de 40 a 80% do gel. O gel hidratado resultante é, então, resfriado até uma temperatura

10 de cerca de 20 a cerca de 30°C durante cerca de 1 a cerca de 48 horas. A água é, de preferência, desionizada.

Em modalidades preferenciais, a fase aquosa inclui água aquecida até uma temperatura de cerca de 60 a 90°C, de preferência de 70 a 80°C, e ingredientes como agente farmacologicamente ativo, resina de troca de

15 íons (ou outro agente de mascaramento), agente corante, conservante e adoçante. A água é, de preferência, desionizada e a quantidade de água usada é de cerca de 5 a cerca de 80%, em peso, da mistura final de gel.

O agente farmacologicamente ativo pode ser incorporado à, ou sobre a, resina de troca de íons para propósitos de mascaramento de

20 sabor. Outros métodos para mascaramento de sabor, como revestimento, são conhecidos na técnica.

A adsorção do agente farmacologicamente ativo sobre as partículas de resina de troca de íons para formar o complexo de agente farmacologicamente ativo/resina é uma técnica bem-conhecida, conforme

25 mostrado nas patentes US n° 2.990.332 e 4.221.778. Em geral, o agente farmacologicamente ativo é misturado a uma suspensão aquosa da resina e, em modalidades menos preferenciais, o complexo é então lavado e seco. A adsorção o agente farmacologicamente ativo sobre a resina pode ser detectada mediante a medição de uma alteração no pH do meio de reação,

30 ou mediante a medição de uma alteração na concentração de sódio ou de agente farmacologicamente ativo.

A ligação do agente farmacologicamente ativo à resina pode ser

obtida de acordo com quatro reações gerais. No caso de um agente farmacologicamente ativo básico, estas são: (a) resina (forma de Na) mais agente farmacologicamente ativo (forma de sal), (b) resina (forma de Na) mais agente farmacologicamente ativo (sob a forma de base livre), (c) resina (forma de H) mais agente farmacologicamente ativo (forma de sal), e (d) resina (forma de H) mais agente farmacologicamente ativo (sob a forma de base livre). Todas essas reações, exceto por (d), têm subprodutos catiônicos e, ao competir com o agente farmacologicamente ativo catiônico pelo sítio de ligação na resina, reduzem a quantidade de agente farmacologicamente ativo ligados, no equilíbrio. Para agentes farmacologicamente ativos básicos, a ligação estequiométrica do agente farmacologicamente ativo à resina é obtida somente através da reação (d).

Quatro reações de ligação análogas podem ser realizadas para ligação de um agente farmacologicamente ativo ácido a uma resina de troca de ânions. Estas são: (a) resina (forma Cl) mais agente farmacologicamente ativo (forma de sal), (b) resina (forma de Cl) mais agente farmacologicamente ativo (sob a forma de ácido livre), (c) resina (forma de OH) mais agente farmacologicamente ativo (forma de sal), e (d) resina (forma de OH) mais agente farmacologicamente ativo (sob a forma de ácido livre). Todas essas reações, exceto por (d), têm subprodutos iônicos, e os ânions gerados quando as reações ocorrem competem com o agente farmacologicamente ativo aniônico pelos sítios de ligação na resina, com o resultado de que níveis reduzidos de agente farmacologicamente ativo são ligados, no equilíbrio. Para agentes farmacologicamente ativos ácidos, a ligação estequiométrica do agente farmacologicamente ativo à resina é obtida somente através da reação (d). A ligação pode ser realizada, por exemplo, sob a forma de um processo em lote ou em coluna, conforme é conhecido na técnica.

Em modalidades menos preferenciais, o complexo de adsorção, incluindo agente farmacologicamente ativo e resina, é coletado e lavado com etanol e/ou água, para assegurar a remoção de qualquer agente farmacologicamente ativo não-absorvido. Os complexos são geralmente secos a ar em bandejas, à temperatura ambiente ou elevada.

A razão entre o adsorvato de agente farmacologicamente ativo e o adsorvente de resina de troca de íons no complexo de adsorção é de cerca de 1:3 a cerca de 3:1, de preferência de cerca de 1:2 a cerca de 2:1 e, com a máxima preferência, de cerca de 1:1. O único limite ao uso de razões acima de 1:3 é de natureza econômica e estética.

A quantidade de agente farmacologicamente ativo adsorvida na resina de troca de íons está na faixa de cerca de 25 a cerca de 75%, em peso, do complexo de adsorção de agente farmacologicamente ativo/resina (deste ponto em diante no presente documento chamados de "complexo de agente farmacologicamente ativo/resina" ou "complexo"). Com mais preferência, a quantidade de agente farmacologicamente ativo adsorvida na resina de troca de íons está na faixa de cerca de 33 a cerca de 77%, em peso, do complexo de agente farmacologicamente ativo/resina. Com a máxima preferência, a quantidade de agente farmacologicamente ativo adsorvida na resina de troca de íons está na faixa de cerca de 40 a cerca de 60%, em peso, do complexo de agente farmacologicamente ativo/resina.

A quantidade de complexo de agente farmacologicamente ativo/resina na formulação é ajustada para liberar uma dose predeterminada do agente farmacologicamente ativo ao longo de um período de tempo predeterminado.

Por exemplo, um filme antitussivo preferencial da invenção é administrado a uma dose cada 12 horas, para liberar uma quantidade farmacologicamente eficaz de dextrometorfano ao longo de um período de aproximadamente 12 horas a um paciente que precise dessa administração. Uma típica dosagem para adulto de um filme da presente invenção, medindo 2,54 cm X 3,18 cm (1" X 1,25") pesa de cerca de 60 a cerca de 190 mg e contém de cerca de 20 a cerca de 130 mg de complexo de agente farmacologicamente ativo/resina, para liberar de cerca de 5 a cerca de 65 mg de agente farmacologicamente ativo (por exemplo, hidrobrometo de dextrometorfano) quando a razão média entre agente farmacologicamente ativo/resina de troca de íons é de cerca de 1:1.

Nas modalidades, uma certa porcentagem dos filmes apresentados

na presente invenção pode conter complexos de agente farmacologicamente ativo/resina não-revestidos. Os complexos de agente farmacologicamente ativo/resina restantes são adicionalmente caracterizados pela presença de um revestimento. Na modalidade preferencial da presente invenção, são revestidos de cerca de 20 a cerca de 80% dos complexos de agente farmacologicamente ativo/resina nas composições com liberação sustentada, com a máxima preferência de cerca de 40 a cerca de 60% dos complexos de agente farmacologicamente ativo/resina. O revestimento é um material de revestimento por barreira de difusão permeável à água. A presença de um revestimento permite modificar seletivamente o perfil de dissolução conforme se deseje para uma composição farmacêutica compreendendo os complexos de agente farmacologicamente ativo/resina da presente invenção.

Os materiais de revestimento podem, em geral, consistir em qualquer dentre um grande número de materiais convencionais naturais ou sintéticos formadores de filme, usados individualmente, em misturas uns com os outros, e em misturas com plastificantes, pigmentos, etc. que têm propriedades de barreira de difusão e não têm quaisquer propriedades farmacológicas ou tóxicas inerentes. Em geral, os componentes principais do revestimento precisam ser insolúveis em água, e permeáveis à água e ao agente farmacologicamente ativo. Entretanto, pode ser desejável incorporar uma substância solúvel em água, como metil celulose, para alterar a permeabilidade do revestimento, ou para incorporar uma substância insolúvel em ácido e solúvel em base, para agir como um revestimento entérico. Os materiais de revestimento podem ser aplicados sob a forma de uma suspensão em um fluido aquoso, ou uma solução em solventes orgânicos. Os exemplos adequados desses materiais de revestimento são descritos por R. C. Rowe em "Materials used in Pharmaceutical Formulation" (A. T. Florence, Editor), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1 36 (1984), aqui incorporado por referência. De preferência, a barreira de difusão permeável à água é selecionada do grupo consistindo em etil celulose, metil celulose e misturas dos mesmos.

Com a máxima preferência, o material de revestimento é

SURELEASE, produzido pela Colorcon, que consiste em um látex de etil celulose à base de água, plasticizado com sebacato de dibutila ou com óleos vegetais. Outros materiais de revestimento não-limitadores incluídos dentro do escopo da presente invenção são AQUACOAT, que é produzido
5 pela FMC Corporation da Filadélfia, EUA, e consiste em pseudolátex de etil celulose, etil celulose à base de solvente, goma-laca, zeína, éster de rosina, acetato de celulose, EUDRAGIT, que é produzido pela Rohm and Haas da Filadélfia, EUA, e consiste em resinas acrílicas, elastômeros de silicone, poli(cloreto de vinila) metil celulose e hidroxipropil metil celulose.

10 Os solventes e procedimentos para revestimento convencionais (como revestimento em leito fluidizado e revestimento por aspersão) podem ser usados para revestir as partículas. As técnicas de revestimento em leito fluidizado são apresentadas, por exemplo, nas patentes US n° 3.089.824, 3.117.027 e 3.253.944. O revestimento é normalmente aplicado ao complexo
15 de agente farmacologicamente ativo/resina, mas alternativamente pode ser aplicado à resina antes da complexação com o agente farmacologicamente ativo. Alguns exemplos não-limitadores de solventes para revestimento incluem etanol, uma mistura de cloreto de metileno/acetona, emulsões para revestimento, metil acetona, tetra-hidrofurano, tetracloreto de carbono, metil
20 etil cetona, dicloreto de etileno, tricloroetileno, hexano, álcool metílico, álcool isopropílico, metil isobutil cetona, tolueno, 2-nitropropano, xileno, álcool isobutilico, acetato de n-butila.

É preferencial que os complexos de agente farmacologicamente ativo/resina revestidos sejam revestidos na faixa de cerca de 40 a cerca de
25 70% peso/peso de complexo de agente farmacologicamente ativo/resina. Com mais preferência, o complexo de agente farmacologicamente ativo/resina é revestido na faixa de cerca de 45 a cerca de 55% peso/peso do complexo de agente farmacologicamente ativo/resina. Com a máxima preferência, o complexo de agente farmacologicamente ativo/resina é revestido com cerca de
30 50% peso/peso do complexo de agente farmacologicamente ativo/resina. Pode-se empregar uma variação na quantidade de revestimento e/ou o uso de misturas de complexo revestido/não-revestido para modificar seletivamente

o perfil de dissolução, conforme desejado.

Os tamanhos médios de partícula dos complexos de agente farmacologicamente ativo/resina não-hidratados revestidos e não-revestidos são de cerca de 60 a cerca de 200 e de cerca de 60 a cerca de 250 micrômetros, respectivamente. Com mais preferência, os tamanhos médios de partícula dos complexos de agente farmacologicamente ativo/resina revestidos estão entre cerca de 70 e cerca de 190 micrômetros e, com a máxima preferência, de cerca de 70 a cerca de 180 micrômetros. Com mais preferência, os tamanhos médios de partícula dos complexos de agente farmacologicamente ativo/resina não-revestidos estão entre cerca de 55 e cerca de 160 micrômetros e, com a máxima preferência, de cerca de 60 a cerca de 150 micrômetros. É desejável que cerca de 85%, de preferência cerca de 95% e, com a máxima preferência, cerca de 98% das partículas de resina tenham tamanhos dentro das faixas acima definidas. Podem ser feitos ajustes, dentro dessas faixas, para acomodar as qualidades estéticas desejadas para o produto de formulação final. É mais preferencial que o complexo de resina e dextrometorfano também tenha tamanhos de partícula dentro dessas faixas.

Em certas modalidades, o filme comestível pode incorporar microesferas de microgel, as quais são semisólidas e preenchidas com líquido. O filme comestível pode compreender um primeiro ingrediente ativo, enquanto as microesferas preenchidas com líquido compreendem um segundo ingrediente ativo. A forma de filme comestível desta invenção tem a vantagem adicional de não usar uma etapa de compressão, como sucede com itens sob a forma de comprimidos, o que permite o uso de partículas ou microesferas preenchidas com líquido ou semissólido e que são deformáveis, já que não vão se romper sob compressão. Essas microesferas podem ser revestidas com substâncias gelificantes como, por exemplo, mas não se limitando a gelatina, goma gelana, goma xantana, ágar, goma de alfarrobeira, carragenina, polímeros ou polissacarídeos como, por exemplo, mas não se limitando a alginato de sódio, alginato de cálcio, hipromelose, hidroxipropilcelulose e pululano, e amidos, com ou sem a adição de plastificantes como, por exemplo, mas não se limitando a glicerina, polietileno glicol,

propileno glicol, triacetina, citrato de trietila e citrato de tributila. O ingrediente ativo pode ser dissolvido, suspenso ou disperso em um material de carga por exemplo, mas não se limitando a, xarope de milho com alto teor de frutose, açúcares, glicerina, polietileno glicol, propileno glicol, ou óleos por exemplo, 5 mas não se limitando a, óleo vegetal, óleo de oliva ou óleo mineral. Em uma modalidade, a microesfera não contém um ingrediente ativo, mas contém flavorizantes para facilitar a deglutição de toda a forma de dosagem. Nessa modalidade, o filme comestível pode conter outros ativos suspensos ou dissolvidos. O diâmetro médio dessas microesferas de microgel pode ser de 10 cerca de 100 microns a cerca de 3.000 microns.

Em certas modalidades, os sistemas de polímero para revestimento da partícula podem ser usados para mascarar o sabor dos ingrediente ativo. Os revestimento de partícula adequados podem ser feitos de polímeros insolúveis em água, como acetato de celulose combinado com um 15 material polimérico formador de poros, como polivinil pirrolidona, hidróxi-propilcelulose, polímeros e copolímeros polimetacrílicos ou hipromelose. Os copolímeros polimetacrílicos adequados ao uso como formadores de poros incluem aqueles como os polímeros catiónicos com metacrilato de dimetil amino etila como grupo funcional, que também são vendidos sob o nome comercial de Eudragit E100. Nesta modalidade, o teor de revestimento 20 preferencial, em peso da partícula revestida, é de cerca de 2 por cento a cerca de 30 por cento, por exemplo de 5 por cento a cerca de 30 por cento. Em uma modalidade, um plastificante adequado pode ser usado em uma quantidade, com base no peso seco total do revestimento, de cerca de 0,1% 25 a cerca de 40%, por exemplo de cerca de 1% a cerca de 30%, ou de cerca de 5% a cerca de 20%. Nessa modalidade, a razão entre o peso do polímero insolúvel em água e o peso do formador de poros é de cerca de 50:50 a cerca de 95:5, ou de cerca de 70:30 a cerca de 95:5.

Em certas modalidades, é possível hidratar os ingredientes 30 formadores de filme e combinar todos os ingredientes sem aquecimento. Esse método compreende a dissolução, em água, dos ingredientes solúveis em água para formar uma mistura aquosa, a mistura dos ingredientes formadores de

filme sob a forma de pó para formar uma mistura em pó, a adição da mistura em pó à mistura aquosa para formar um gel de polímero hidratado, a agitação do polímero hidratado à temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos a cerca de 48 horas, a mistura do agente de resfriamento, do mentol e de
5 quaisquer outros óleos para formar uma mistura de óleos, a adição da mistura de óleos ao gel de polímero hidratado e a mistura até que se obtenha uniformidade, a desaeração do filme até que as bolhas de ar sejam removidas, a moldagem da mistura uniforme sobre um substrato adequado, e a secagem da mistura moldada para formar um filme. Esse método hidrata os ingredientes
10 formadores de filme sem aquecer a água, o que pode reduzir os custos de energia no processo de fabricação e as indesejáveis perdas de ingredientes voláteis para a evaporação. Adicionalmente, a mistura dos óleos em duas etapas minimiza a quantidade de sabor e aroma perdida.

Em uma modalidade, conforme o material em tiras é depositado
15 e alinhado sobre o material de suporte, antes do processo de secagem, o ingrediente ativo é aporcionado com o uso de um dispositivo alimentador para pó, ou um jato de pó. O material de suporte pode ser feito de papel, plástico ou metal.

Em uma modalidade, um filme de camada única pode ser produ-
20 zido por meio de um processo de revestimento usando um suporte. Uma estação de moldagem transfere a solução ou suspensão em batelada do tanque de mistura para um filme fino sobre a superfície de uma tira removível. A tira removível pode ser feita de uma variedade de materiais incluindo, mas não se limitando a, papel, polipropileno, plásticos, filmes de
25 polímero, aço ou alumínio. Isso é seguido de um processo de secagem ou cura para remover os solventes carreadores, geralmente com o uso de uma secadora com múltiplas zonas, por uma questão de eficiência. Os solventes adequados podem incluir sistemas aquosos como água purificada ou sistemas de tamponagem de pH ou, alternativamente, solventes orgânicos como etanol,
30 metanol, acetona ou misturas dos mesmos, inclusive misturas de água e solvente orgânico. Nessa modalidade, a velocidade da linha que alimenta o rolo do filme, bem como a temperatura e a velocidade do ar, são controlados para

otimizar a secagem. Além disso, nessa modalidade o filme com forro é enrolado e cortado, e o produto final é colocado em suas dimensões ótimas e embalado.

Em uma modalidade, um filme bicamada pode ser produzido por meio de um processo de revestimento usando um suporte. Uma estação de moldagem transfere a solução ou suspensão em batelada do tanque de misturação para um filme fino sobre a superfície de uma tira removível. Isso é seguido de um processo de secagem ou cura para remover os solventes carregadores, geralmente com o uso de uma secadora com múltiplas zonas, por uma questão de eficiência. Nessa modalidade, os materiais adequados para forro e solvente são similares àqueles acima descritos. A velocidade da linha, bem como a temperatura e a velocidade do ar, são controlados para otimizar a secagem. Nessa modalidade, o filme com forro pode ser revestido com a segunda camada do filme bicamada, a partir de uma estação de moldagem que poderia transferir a solução ou suspensão em batelada do segundo tanque de misturação sobre a superfície do filme anterior. Isso poderia ser seguido por enrolamento, corte e embalagem, conforme descrito acima.

Em outra modalidade, a tira é formada com o uso de extrusão ou moldagem, sendo substancialmente isenta do uso de solventes. Nessa modalidade, os solventes incluem água ou solventes orgânicos como álcool, etanol, metanol, isopropanol acetona de cloreto de metileno, e substancialmente isento pode ser definido como contendo menos de 10 por cento, por exemplo menos de 5 por cento, por exemplo menos de 1 por cento de solvente, em peso, do peso total do material em tiras. Se a tira é produzida por moldagem ou extrusão sem solvente, o ingrediente ativo pode ser vantajosamente colocado em certos locais ao longo da tira, mediante co-extrusão do ativo ou de uma porção de material em tiras contendo ativo somente nos lados da tira. Isto pode ser obtido com o uso de uma linha separada de suprimento e alimentação, contendo ingrediente ativo e co-extrudado no ponto em que é aplicado o material de extrusão da tira principal, que não contém qualquer ativo ou que contém um segundo ingrediente ativo.

A presente invenção é descrita com mais detalhes pelos seguintes exemplos não-limitadores. O escopo da invenção é definido por

referência às reivindicações apresentadas a seguir.

Exemplo 1: Preparação de Filme Fino

Os ingredientes mencionados na tabela 1 são combinados para a obtenção de um exemplo de filme antitussivo, de acordo com os seguintes procedimentos:

a água é aquecida até 75°C. O hidrobrometo de dextrometorfano não-revestido é dissolvido por misturação em água, ao mesmo tempo em que se mantém a mistura a uma temperatura de 75°C. A resina AMBERLITE é, então, misturada na água sob aquecimento durante 4 a 5 horas a uma temperatura de 70 a 80°C. O aquecimento é interrompido, a água perdida pelo aquecimento é adicionada, e o sorbato de potássio e o adoçante são dissolvidos na água sob misturação.

Os ingredientes formadores de filme, inclusive a goma xantana, a goma de alfarrobeira, a carragenina e o pululano, são misturados em um recipiente separado sob misturação rápida (aproximadamente 100 RPM) com o uso de um misturador Lightning de escala laboratorial durante 15 minutos, seguido da misturação de pelo menos 12 horas a aproximadamente 25 RPM para produzir uma mistura de goma/espessante.

O mentol é misturado em um veículo de álcool (USP) em um recipiente separado. O Physcool é dissolvido no mesmo sob misturação. MAG, polissorbato 80, Atmos 300 e flavorizante são adicionados à mistura de álcool e, então, adicionados à mistura de goma/espessante acima, com misturação a 25 RPM. A glicerina e o manitol são adicionados a essa mistura a 25 RPM, e a misturação continua.

A preparação resultante é vertida dentro de um molde retangular, e deixada para formar um filme. A fenilefrina HCl é, então, arpergida de maneira uniforme sobre uma porção superior do filme igual a ¼ da área superficial do molde. O filme revestido com ativo é, então, segmentado em porções de 3,81 cm x 1,905 cm (1,5" x 0,75") a um peso de 78 +/- 5 mg, resultando em uma forma de dosagem de filme fino com dextrometorfano distribuído de maneira uniforme por todo o filme, e cloridrato de fenilefrina somente em uma porção do mesmo.

Exemplo 2: Preparação de Filmes em Formato de Seta e Afunilados

Filmes similares são moldados com o uso da solução do Exemplo 1 em dois outros tipos de moldes, para indicar a direção para ingestão:

o cloridrato de fenilefrina é aspergido sobre a porção de seta de um filme em formato de seta, sendo que a extremidade da cauda tem 1,905 cm (0,75 polegada) de comprimento e a cabeça da seta tem 1,27 cm (0,50 polegada) de comprimento e 1,27 cm (0,5 polegada) de largura,

o cloridrato de fenilefrina é aspergido sobre a extremidade de topo de um filme afunilado que tem 3,81 cm (1,5 polegadas) de comprimento e 1,905 cm (0,75 polegada) de largura em uma extremidade, e 0,635 cm (0,25 polegada) de comprimento na extremidade de topo,

é preparado um filme com o mesmo formato usado no Exemplo 1, em que 60 por cento da fenilefrina (4,5 mg) são aspergidos sobre o terço superior da tira, 30 por cento da fenilefrina (2,25 mg) são aspergidos sobre o terço médio da tira e 10 por cento da fenilefrina (0,75 mg) são aspergidos sobre o terço inferior da tira. Isso é projetado para criar um efeito de gradiente com o ativo não-revestido, mais amargo, de modo que a porção da tira com carga mais pesada de fármaco seja ingerida primeiro, e sentida somente na parte posterior da língua.

20 Tabela 1: formulação de filme comestível (em tiras) para o trato respiratório superior

Material	g/lote	%peso/peso	%peso/peso em filme ativo	mg/dose
dextrometorfano revestido (32%)	4,770	4,770	19,230	15,00
Amberlite IRP69	5,086	5,086	20,510	16,00
goma xantana	0,030	0,030	0,121	0,094
goma de alfarrobeira	0,035	0,035	0,141	0,110
carragenina	0,150	0,150	0,605	0,472
pululano	8,630	8,630	34,800	27,144
sorbato de potássio	0,030	0,030	0,121	0,094
Sucralose	0,477	0,477	1,923	1,500
Água purificada	70,20	70,20		ND
álcool USP	5,00	5,00		ND

Material	g/lote	%peso/peso	%peso/peso em filme ativo	mg/dose
Physcool	0,050	0,050	0,201	0,157
mentol	0,750	0,750	3,026	2,360
sabor de framboesa	0,250	0,250	1,010	0,786
Sabor de hortelã	0,050	0,050	0,201	0,157
glicirrizato de mono amônio (MAG)	0,005	0,005	0,021	0,016
polissorbato 80	0,175	0,175	0,705	0,550
Atmos 300	0,175	0,175	0,705	0,550
glicerina	0,750	0,750	3,026	2,360
manitol USP	1,001	1,001	4,038	3,15
Fenilefrina HCl	2,385	2,385	9,615	7,50
	100,0	100,0	100,0	78,00

Exemplo 3: preparação de filme contendo anestésico tópico e mentol

Os ingredientes mencionados na Tabela 2 são combinados para a obtenção de um exemplo de filme para tratamento de dor de garganta, de acordo com os seguintes procedimentos:

- 5 a água é aquecida até 75°C. O sorbato de potássio e o adoçante são dissolvidos em água sob misturação,

Os ingredientes formadores de filme, inclusive a goma xantana, a goma de alfarrobeira, a carragenina e o pululano, são misturados em um recipiente separado sob misturação rápida (aproximadamente 100 RPM) com o uso de um misturador Lightning de escala laboratorial durante 10 15 minutos, seguido da misturação de pelo menos 12 horas a aproximadamente 25 RPM para produzir uma mistura de goma/espessante.

O mentol é misturado com um veículo de álcool (USP) em um recipiente separado. O Physcool é dissolvido no mesmo sob misturação. 15 MAG, polissorbato 80, Atmos 300 e flavorizante são adicionados à mistura e, então, adicionados à mistura de goma/espessante acima, com misturação a 25 RPM. A glicerina e o manitol são adicionados a essa mistura a 25 RPM, e a misturação continua,

A preparação resultante é vertida sobre um molde retangular, 20 sendo moldado como um filme conformado. A benzocaína é, então, aspergida

- de maneira uniforme sobre uma porção superior do filme conformado que é igual a $\frac{1}{4}$ da área superficial do molde, sendo deixada secar em um forno ajustado para 30°C durante aproximadamente 12 horas. O filme revestido com ativo é, então, segmentado em porções de 3,81 cm x 1,905 cm (1,5" x 0,75") a um peso de 78 +/- 5 mg, resultando em uma forma de dosagem de filme fino com benzocaína distribuída somente em uma porção superior do filme.

Tabela 2: Formulação de filme comestível (em tiras) com benzocaína

Material	g/lote	%peso/peso	%peso/peso em filme ativo	mg/dose
benzocaína	2,480	2,480	10,00	6,00
goma xantana	0,039	0,039	0,157	0,094
goma de alfarrobeira	0,045	0,045	0,183	0,110
carragenina	0,195	0,195	0,787	0,472
pululano	14,053	14,053	56,667	34,004
sorbato de potássio	0,039	0,039	0,157	0,094
Sucralose	0,620	0,620	2,50	1,500
Água purificada	70,200	70,200	ND	ND
álcool USP	5,000	5,000	ND	ND
Physcool	0,065	0,065	0,262	0,157
mentol	4,133	4,133	16,667	10,00
sabor de framboesa	0,325	0,325	1,310	0,786
Sabor de hortelã	0,065	0,065	0,262	0,157
glicirrizato de mono amônio	0,007	0,007	0,027	0,016
polissorbato 80	0,227	0,227	0,917	0,550
Atmos 300	0,227	0,227	0,917	0,550
Glicerina	0,975	0,975	3,930	2,360
manitol USP	1,302	1,302	5,250	3,15
	100,0	100,0	100,0	60,00

Exemplo 4: preparação de filme comestível com liberação imediata e liberação modificada

- 10 É preparada uma dispersão de filme comestível contendo hidroxipropil metilcelulose (HPMC) com uma viscosidade de cerca de 4.000 mPa.s em solução aquosa a 2% [disponível comercialmente junto à Dow

Chemical sob o nome METHOCEL K4M], capa-carragenina e os materiais restantes descritos na tabela 3, em água purificada. A solução tem uma concentração de sólidos de 18,0%.

5 Primeiro, a carragenina, a fenilefrina, a sucralose, o Physcool, o sabor de hortelã-pimenta e a glicerina são dispersos em água à temperatura ambiente com um misturador elétrico equipado com uma lâmina de tipo hélice, para formar um veículo líquido. Em seguida, a dispersão de carragenina/água é aquecida a cerca de 80°C sob misturação contínua. Em seguida, a HPMC e o pululano são dispersos no veículo líquido com o uso
10 do misturador de hélice, e a misturação continua para manter a HPMC em um estado de suspensão a 80°C.

Em seguida, aproximadamente 314,52 mg da formulação de dispersão para filme comestível com liberação imediata no respiratório superior (equivalente a 78 mg de sólidos) da tabela 1 são vertidos em um molde mantido
15 à temperatura ambiente. Cerca de 333,33 mg da formulação de filme comestível com liberação modificada (equivalente a 60 mg de sólidos) da tabela 3 são vertidos sobre o filme com liberação imediata, de modo que aproximadamente 2 mm das duas porções de filme se sobreponham. A composição é deixada secar a aproximadamente 30°C durante 12 horas, sendo
20 removida do molde como uma forma de dosagem acabada.

Tabela 3: Formulação de filme comestível (em tiras) com liberação modificada

Material	g/lote	%peso/ peso	%peso/peso em filme ativo	mg/dose
Fenilefrina	4,500	4,500	25,00	15,00
capa-carragenina	0,195	0,195	1,380	0,826
HPMC K4M	6,000	6,000	33,333	20,00
pululano	6,000	6,000	33,333	20,00
Sucralose	0,450	0,450	2,50	1,500
Água purificada	82,00	82,00	ND	ND
Physcool	0,047	0,047	0,262	0,157
Sabor de hortelã	0,047	0,047	0,262	0,157
Glicerina	0,707	0,707	3,930	2,360
	100,0	100,0	100,0	60,00

REIVINDICAÇÕES

1. Tira de filme comestível que compreende duas ou mais porções segmentadas, na qual um ingrediente ativo terapêutico é distribuído sobre pelo menos uma das porções segmentadas.

5 2. Tira de filme comestível, de acordo com a reivindicação 1, na qual o ativo está presente em menos que 50% da área superficial em seção transversal total de uma face principal do dito filme.

3. Tira de filme comestível, de acordo com a reivindicação 1, em que uma porção segmentada compreende, dentro de uma parte da dita porção segmentada com um comprimento de pelo menos 2 milímetros a 10 um máximo de pelo menos 6 milímetros, uma concentração de ingrediente ativo que é 10 por cento maior, em peso do total de ativo, que em uma parte separada com igual comprimento de uma porção separada do filme.

4. Tira de filme comestível, de acordo com a reivindicação 1, 15 em que uma ou mais porções segmentadas do filme são substancialmente isentas de ingrediente ativo.

5. Tira de filme comestível, que compreende as primeira e segunda porções e os primeiro e segundo ingredientes ativos, na qual o primeiro ingrediente ativo tem um nível de amargor mais alto que o do 20 segundo ingrediente ativo e está contido somente na primeira porção da tira de filme comestível, enquanto o segundo ingrediente ativo está contido somente na segunda porção da tira de filme comestível.

6. Tira de filme comestível, de acordo com a reivindicação 1, em que o filme é afunilado de modo que a segunda porção tenha uma 25 largura, em sua face principal, que é menor que 90% da largura da primeira porção de sua face principal.

7. Método para aplicação de um analgésico tópico ou anestésico tópico à garganta com o uso de um filme comestível, que compreende a ingestão de uma tira de filme comestível que compreende duas ou mais 30 porções segmentadas, um analgésico tópico ou anestésico tópico que é distribuído sobre uma das porções segmentadas, sendo que menos de 50% da área superficial em seção transversal de uma face principal do dito filme

compreende o analgésico tópico ou o anestésico tópico.

8. Método para aplicação de um analgésico tópico ou anestésico tópico à garganta com o uso de um filme comestível que compreende a ingestão de uma tira de filme comestível que compreende duas ou mais porções segmentadas, um analgésico tópico ou anestésico tópico que é distribuído sobre uma das porções segmentadas, em que uma porção segmentada compreende, dentro de uma parte da dita porção segmentada com um comprimento de pelo menos 2 milímetros a um máximo de cerca de 6 milímetros, uma concentração de analgésico tópico ou anestésico tópico que é 10 por cento maior, em peso do total de ativo, que uma parte separada de igual comprimento de uma porção separada do filme.

9. Método, de acordo com a reivindicação 7, em que o anestésico tópico é selecionado do grupo consistindo em mentol, diclonina, fenol, benzocaína, álcool benzílico, hexilresorcinol e combinações dos mesmos.

10. Método, de acordo com a reivindicação 7, em que o analgésico tópico é selecionado do grupo consistindo em ibuprofeno, cetoprofeno, acetaminofeno, naproxeno, diclofenaco e combinações dos mesmos.

11. Método, de acordo com a reivindicação 7, em que o anestésico tópico é usado para tratar faringite.

12. Método, de acordo com a reivindicação 7, em que a porção do filme comestível que não contém um anestésico tópico compreende um segundo ingrediente ativo.

13. Método para aplicação de um agente suavizante tópico à garganta com o uso de um filme comestível, que compreende a ingestão de uma tira de filme comestível que compreende duas ou mais porções segmentadas, um agente suavizante tópico que é distribuído sobre uma das porções segmentadas, em que menos de 50% da área superficial em seção transversal de uma face principal do dito filme compreende o agente suavizante tópico.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, em que o agente suavizante tópico é pectina.

15. Tira de filme comestível, que compreende uma primeira

porção e uma segunda porção e, pelo menos, dois ingredientes farmacêuticamente ativos diferentes, na qual o primeiro ingrediente farmacêuticamente ativo está contido na primeira porção que proporciona uma liberação imediata do primeiro ingrediente farmacêuticamente ativo em um meio de dissolução, enquanto o segundo ingrediente ativo está contido na segunda porção que proporciona uma liberação modificada do segundo ingrediente farmacêuticamente ativo em um meio de dissolução, em que a segunda porção se destaca da primeira porção após a ingestão.

5
10 16. Tira de filme comestível, de acordo com a reivindicação 15, em que o filme é afunilado de modo que a segunda porção tenha uma largura, em sua face principal, que é menor que 90% da largura da primeira porção de sua face principal.

17. Tira de filme comestível bicamada, em que a segunda camada compreende um ingrediente ativo terapêutico.

15 18. Tira de filme comestível bicamada, de acordo com a reivindicação 17, em que a primeira camada é substancialmente isenta de um ingrediente ativo terapêutico.

20 19. Filme comestível bicamada, de acordo com a reivindicação 17, em que a primeira camada e a segunda camada compreendem o mesmo ingrediente ativo, mas a segunda camada compreende uma quantidade de ingrediente ativo diferente daquela presente na primeira camada.

20. Filme comestível, que compreende um primeiro ingrediente ativo terapêutico e microesferas de microgel preenchidas com líquido.

25 21. Filme comestível, de acordo com a reivindicação 18, no qual as microesferas preenchidas com líquido são substancialmente isentas de ingrediente ativo terapêutico.

22. Filme comestível, de acordo com a reivindicação 18, em que o filme compreende um primeiro ingrediente ativo, em que as microesferas de microgel compreendem um segundo ingrediente ativo.

30 23. Método para redução do gosto amargo de, pelo menos, um ingrediente ativo com o uso do filme comestível como definido na reivindicação 1.

Fig.1

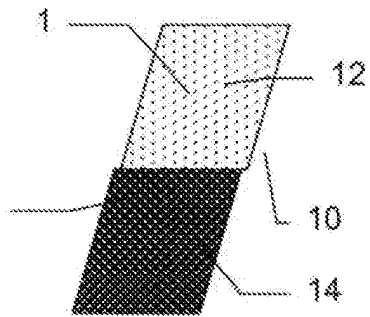


Fig.2

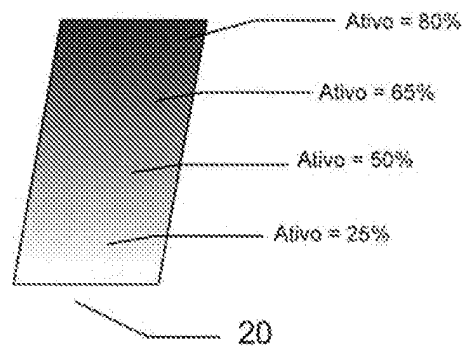


Fig.3

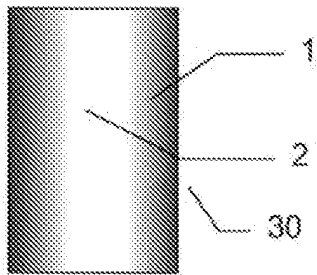


Fig.4

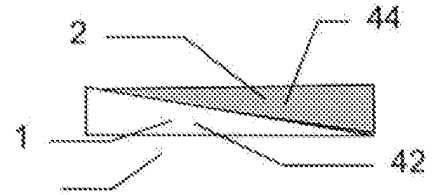


Fig.5

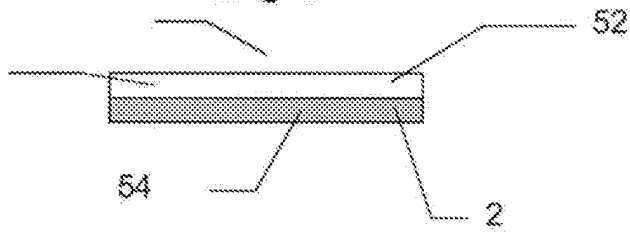


Fig.6

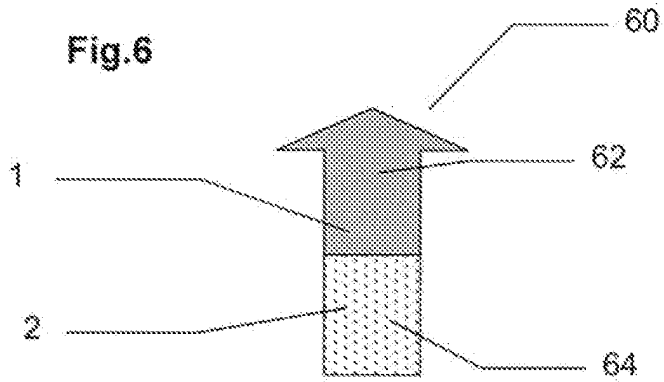


Fig.7

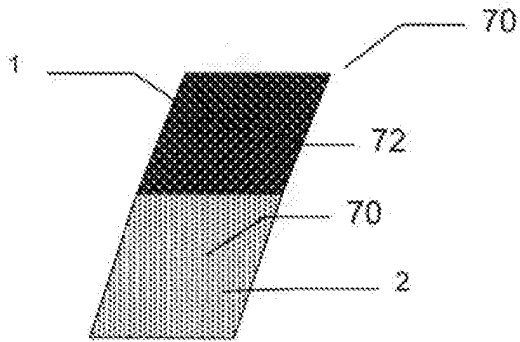


Fig.8

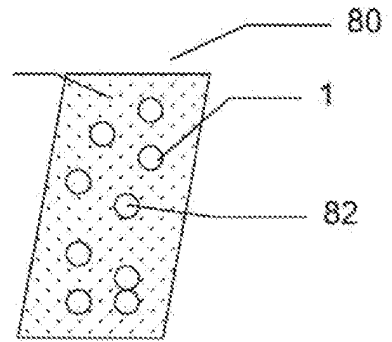


Fig.9

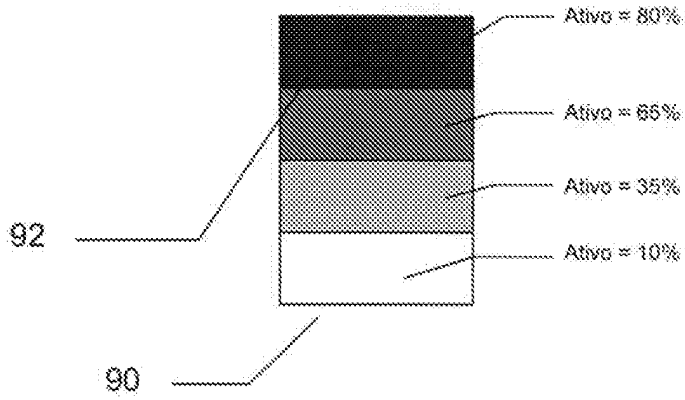
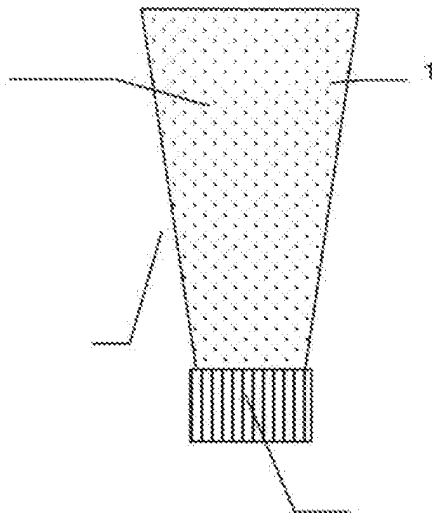


Fig.10



RESUMO

Patente de Invenção "TIRAS DE FILME COMESTÍVEL PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA DE INGREDIENTES ATIVOS".

5 A presente invenção refere-se a um filme comestível que contém duas ou mais porções segmentadas e compreende um ingrediente ativo que é distribuído sobre uma ou mais porções segmentadas que compreendem menos que 50% da área superficial em seção transversal de uma face principal do dito filme. A presente invenção refere-se, também, a métodos para tratamento de várias condições e para mascaramento de
10 sabor de ingredientes farmacêuticos.