



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

(21) **PI0613871-3 A2**

(22) Data de Depósito: 20/07/2006
(43) Data da Publicação: 15/02/2011
(RPI 2093)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/00
A61K 9/70
A61K 31/404
A61P 1/08
A61P 25/06

(54) Título: **PREPARAÇÃO EM FORMA DE FILME PARA AGENTES ANTIEMÉTICOS OU ANTIENXAQUECA, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DA MESMA, RECIPIENTE DE DOSES MÚLTIPLAS, BOLSA SACHE, COMPOSIÇÃO E USO DA MESMA**

(30) Prioridade Unionista: 20/07/2005 DE 10 2005 033 942.5

(73) Titular(es): HEXAL AKTIENGESELLSCHAFT

(72) Inventor(es): KAI-THOMAS KRAMER, KARIN KLOKKERS, PETRA OBERMEIER, THOMAS KOHR

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006007176 de 20/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/009800de 25/01/2007

(57) Resumo: PREPARAÇÃO EM FORMA DE FILME PARA AGENTES ANTIEMÉTICOS OU ANTIENXAQUECA, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DA MESMA, RECIPIENTE DE DOSES MÚLTIPLAS, BOLSA DE SACHE, COMPOSIÇÃO E USO DA MESMA. A presente invenção refere-se a uma preparação em formato de filme, de uma camada e livre de cavidades, livre de tensoativos, aditivos efervescentes e corretores de sabor, de um ou mais formadores de filme, um ou mais formadores de gel e uma ou mais substâncias ativas do grupo dos antieméticos e agentes antiemético.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PREPARAÇÃO EM FORMA DE FILME PARA AGENTES ANTIEMÉTICOS OU ANTIENXAQUECA, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DA MESMA, RECIPIENTE DE DOSES MÚLTIPLAS, BOLSA DE SACHE, COMPOSIÇÃO E USO DA MESMA".

5 A presente invenção refere-se a um filme de uma camada, rapidamente decomponível, oral, não expelível, com um agente antiemético ou antienxaqueca, à produção do mesmo e ao uso do mesmo.

Formas de administração farmacêuticas, tais como, por exemplo, comprimidos fusíveis, que aderem na boca e se decompõem rapidamente, são vantajosos sob muitos aspectos. Elas facilitam a administração oral de medicamentos a pacientes com doenças psíquicas, tal como esquizofrenia, que só dificilmente têm acesso a uma terapia com outras formas de medicamento orais (por exemplo, comprimidos de filme). Devido à mucoadesividade e à rápida decomposição da forma de administração, não é possível ao paciente guardar a forma de medicamento, por exemplo, na cavidade bucal e posteriormente expelir novamente a mesma. Mas em comprimidos fusíveis é desvantajosa a produção de alto custo dos mesmos, que requer um processo de liofilização complexo; compare, por exemplo, os documentos DE 27 44 493, EP 0 793 495 e WO 01/39 836. Além disso, algumas substâncias ativas só são limitadamente estáveis quimicamente em comprimidos de filme.

Como formas de medicamento orais, que são mucoadesivas e de rápida decomposição oral, também são de interesse filmes em forma plana. Os mesmos distinguem-se por uma espessura de camada pequena e, desse modo, por uma superfície grande, o que causa uma decomposição rápida.

O documento WO 03/101 420 descreve filmes com tendência reduzida para aderência na mucosa bucal, o documento WO 03/070 227, filmes mucoadesivos, e, mais precisamente, em cada caso, filmes com agentes contra vômitos ou enxaqueca, que contêm um formador de dióxido de carbono como aditivo efervescente. Desvantajoso em um aditivo efervescente são o sabor ácido, bem como a formação de espuma na boca. Além disso, a formulação é muito sensível à umidade. Também é desvantajosa

uma interação química possível dos componentes efervescentes com os adjuvantes da formulação.

O documento WO 02/02085 descreve filmes com tendência reduzida à aderência na mucosa bucal e com espaços ociosos, para diminuir a aderência do filme na mucosa bucal.

O documento EP 259749 descreve agentes de dosagem baixa, tais como agentes antieméticos, em um filme com uma substância de inchamento, tais como, por exemplo, celuloses e com glicerol como formador de filme. Nesse caso, a relação de formador de filme para formador de gel pode perfazer 1:18 a 2:11 (isto é, 0,56:10 a 1,8:10).

O documento WO 04/012720 descreve filmes com pululano e alginato de sódio como substâncias de inchamento e, opcionalmente, glicerol como formador de filme e, por exemplo, um agente antiemético ou antiemético, sendo que a relação de formador de filme para substância de inchamento pode perfazer, por exemplo, 1,2:10 (exemplo 4).

O documento WO 04/096193 descreve filmes com amido modificado e, por exemplo, um agente antiemético, sendo que os filmes podem aderir na cavidade bucal. São citados glicerol, azeite de oliva e manitol como formadores de filme e pectina, goma xantana, goma de pseudo-acácia, carragenina e amido modificado como formadores de gel, a uma relação de formador de filme : formador de gel de, por exemplo, 6,9:10 (exemplo 1) ou 0,9:1 (exemplo 2). Nos filmes dos exemplos é sempre adicionado um tensoativo.

Mas, no uso de tensoativos é desvantajoso seu possível efeito irritante da pele ou da mucosa. Além disso, muitos dos tensoativos usuais têm um gosto muito amargo. Também é desvantajosa uma possível interação na ingestão de substância ativa no trato gastrointestinal.

É tarefa da invenção pôr à disposição um filme não expelível, com um agente antiemético ou antiemético. O filme deve ser apropriado para a administração oral do agente antiemético ou antiemético. O filme deve aderir na boca, depois do contato com líquido ou saliva e ali decompor-se rapidamente, por exemplo, ser dissolvido ou decomposto sob ação de

saliva. O filme que contém substância ativa deve ser estável, tanto quimicamente como também fisicamente. O filme deve estar livre dos tensoativos, aditivos efervescentes, citados acima, ou corretores de sabor. A produção do filme deve ser de baixo custo.

5 Para solução da tarefa, a invenção apresenta uma preparação em forma de filme, que compreende um ou mais formadores de filme, um ou mais formadores de gel e uma ou mais substância(s) ativa(s), do grupo formado por agentes antieméticos e antiemexa. A preparação em forma de filme é, de preferência, de uma camada e, de preferência, substancialmente
10 livre de espaços ociosos, tensoativos, aditivos efervescentes e corretores de sabor. De preferência, a preparação em forma de filme é um filme, particularmente, um filme sólido. De preferência, o filme é de uma camada e compreende um ou mais formadores de filme, um ou mais formadores de gel e uma ou mais substâncias ativas. De preferência, o filme é substancialmente
15 livre de espaços ociosos, tensoativos, aditivo efervescente e corretores de sabor. De preferência, o filme se decompõe rapidamente em saliva.

Foi descoberto que a preparação de acordo com a invenção oferece uma combinação muito vantajosa de estabilidade mecânica do filme e liberação rápida da substância ativa.

20 Desse modo, uma modalidade da invenção refere-se a uma preparação em forma de filme, de uma camada, que compreende um ou mais formadores de filme, um ou mais formadores de gel e uma ou mais substâncias ativas. De preferência, a preparação em forma de filme está substancialmente livre de espaços ociosos, tensoativos, aditivo efervescente e corretores
25 de sabor.

Nesse caso, o termo preparação em forma de filme, de uma camada, significa, de preferência, uma preparação sólida, que se apresenta na forma de um filme de uma camada. Nesse caso, uma camada significa que o filme se apresenta na forma de uma única camada, sendo que a camada é,
30 de preferência, homogênea. O filme pode ser flexível ou não flexível, mas, de preferência, é flexível.

De preferência, a preparação em forma de filme, de uma cama-

da, está substancialmente livre de espaços ocos. Nesse caso, sob espaço oco é entendida uma região que está preenchida com um fluido (um gás e/ou um líquido). Um espaço oco desse tipo tem, normalmente, um diâmetro de menos de 100 μm . De preferência, uma preparação em forma de filme está substancialmente livre de bolhas de gás e/ou espaços ocos, que contêm um fluido (gás e/ou líquido).

De preferência, a preparação em forma de filme, de uma camada, está substancialmente livre de tensoativos. Nesse caso, substancialmente livre de tensoativos significa que a preparação em forma de filme, contém, em relação à preparação total, menos de 1% em peso, com relação à preparação seca, de preferência, menos de 0,1% em peso e, de modo particularmente preferido, menos de 0,01% em peso de tensoativo. Particularmente, não são adicionados tensoativos na produção da preparação em forma de filme, como componente. Um tensoativo no sentido desta invenção é qualquer tensoativo, reticulador ou substância com atividade de superfície usual.

De preferência, a preparação em forma de filme, de uma camada, está substancialmente livre de aditivo efervescente. Nesse caso, substancialmente livre de aditivo efervescente significa que a preparação em forma de filme contém, com relação à preparação total, menos de 1% em peso, com relação à preparação seca, de preferência, menos de 0,1% em peso e, de modo particularmente preferido, menos de 0,01% em peso de aditivo efervescente. Particularmente, não é adicionado nenhum aditivo efervescente na produção da preparação em forma de filme, como componente. Um aditivo efervescente no sentido desta invenção é um composto que, na adição de água, armazenamento, temperatura elevada ou similar libera um composto gasoso. De preferência, um aditivo efervescente é um composto, que libera um composto gasoso na boca, por exemplo, por ação de saliva, tal como, por exemplo, um formador de dióxido de carbono. A preparação em forma de filme não contém, portanto, nenhum, ou praticamente nenhum, aditivo efervescente, tal como, por exemplo, um formador de dióxido de carbono.

De preferência, a preparação em forma de filme, de uma cama-

da, está substancialmente livre de corretores de sabor. Nesse caso, substancialmente livre de corretores de sabor significa que a preparação em forma de filme, contém, com relação à preparação total, menos de 1% em peso, com relação à preparação seca, de preferência, menos de 0,1% em peso e, de modo particularmente preferido, menos de 0,01% em peso de aditivo efervescente. Particularmente, não são adicionados corretores de sabor na produção da preparação em forma de filme, como componente. Um corretor de sabor no sentido desta invenção interage com uma substância de sabor desagradável, com o que esse sabor desagradável é "mascarado".

10 Por um corretor de sabor, entende-se, particularmente, uma substância que serve para encobrir o sabor desagradável, por exemplo, de uma substância ativa. O filme ou a preparação em forma de filme está particularmente livre de misturas da substância ativa com resinas trocadoras de íons, compostos de inclusão da substância ativa com ciclodextrina ou revestimentos da substância ativa com uma cobertura, por exemplo, eudragita. De preferência, a substância ativa está contida em forma livre na preparação e não, por exemplo, encapsulada ou encerrada.

Uma outra modalidade refere-se a preparações em forma de filme de uma camada e, de preferência, livres de espaços ociosos, livres de tensoativos, aditivo efervescente e corretores de sabor, de um ou mais formadores de filme, um ou mais formadores de gel e uma ou mais substâncias ativas do grupo dos agentes antieméticos e antiênzuaqueca.

O agente antiemético pode ser escolhido do grupo formado por azasetrona, batanoprida, cleboprida, dazoprida, dolasetrona, domperidona, granisetrona, itasetrona, levosulpirida, nabilona, ondansetrona, pancoprida, ramosetrona, tropisetrona, zatosetrona e seus sais farmacologicamente compatíveis.

O agente antiênzuaqueca pode ser escolhido do grupo formado por sumatriptano, almotriptano, avitriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, zolmitriptano e seus sais farmacologicamente compatíveis.

A preparação de acordo com a invenção está livre de corretores

de sabor, mas facultativamente, pode conter adoçantes ou flavorizantes.

Na preparação de acordo com a invenção o teor de substância ativa no filme pode perfazer 0,1 a 60% em peso e, particularmente, até 50% em peso e, de preferência, 20 a 30% em peso e, de modo particularmente preferido, cerca de 25% em peso, em cada caso, com relação à preparação
5 seca.

Para a preparação de acordo com a invenção podem ser previstos um ou mais formadores de filme do seguinte grupo:

- açúcar, álcoois de açúcar e seus derivados, particularmente,
10 sacarose, sorbita, manita, xilita, glicose, frutose, lactose e galactose,
- ácidos orgânicos de baixa molecularidade, particularmente, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico e ácido adípico,
- polietilenoglicol, dioleato de polietilenoglicol, 1,3-butandiol, propilenoglicol, glicerol, palmitato isopropílico, sebacato dibutílico, óleo de para-
15 fina e óleo de rícino,
- etilcelulose,
- acetato de celulose,
- ftalato de celulose,
- e misturas desses formadores de filme.

20 Para a preparação de acordo com a invenção são preferidos um ou mais formadores de filme do grupo formado por sorbita, xilita, polietilenoglicol, dioleato de polietilenoglicol, 1,3-butandiol, propilenoglicol, palmitato isopropílico, sebacato dibutílico, óleo de parafina, etilcelulose, acetato de celulose e ftalato de celulose.

25 De modo particularmente preferido, pelo menos um formador de filme é insolúvel em água. Formadores de filme insolúveis em água particularmente preferidos são etilcelulose insolúvel em água, acetato de celulose insolúvel em água e ftalato de celulose insolúvel em água, bem como óleo de parafina.

30 De acordo com a invenção, insolúvel em água é de preferência, definido de tal modo que 1 parte de um composto (1 parte do formador de filme ou do formador de gel, particularmente de acordo com o Deutschen

Arzneibuch [Manual de Medicamentos Alemão] (9a. edição, de 1/7/1987), é solúvel em 30 a 100 partes de água, mais de preferência, em 100 a 1000 partes de água, mais de preferência, em 1000 a 10000 partes de água e, de modo particularmente preferido, em mais de 10000 partes de água. Solúvel em água é, de preferência, definido de tal modo que 1 parte de um composto (1 parte do formador de filme ou do formador de gel), particularmente de acordo com o Deutschen Arzneibuch [Manual de Medicamentos Alemão] (9a. edição, de 1/7/1987), é solúvel em 10 a 30 partes de água, mais de preferência, em 1 a 10 partes de água, e, de modo particularmente preferido, em menos de 1 parte de água.

Na preparação de acordo com a invenção o teor do filme em formador de filme pode perfazer 5 a 70% em peso, de preferência, 5 a 30% em peso, em cada caso, com relação à preparação seca.

Um formador de filme no sentido desta invenção é, particularmente, um composto que confere à preparação de filme uma determinada flexibilidade das propriedades mecânicas, tais como, por exemplo, força de restauração, módulo de flexão, módulo de alongamento e similar.

Para a preparação de acordo com a invenção pode ser previsto pelo menos um formador de gel do seguinte grupo:

- carboidratos poliméricos, particularmente, celulose e seus derivados, de preferência, hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), amido e seus derivados, ágar-ágar, ácido algínico, arabinogalactano, galactomanano, carragenina, dextrano, goma tragacanto e borracha de origem vegetal,

- polímeros sintéticos, que são solúveis ou incháveis em água, particularmente, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, ácido poliacrílico e poliacrilamida,

- polipeptídeos, particularmente, gelatina, albumina e colágeno, e

- misturas desses formadores de gel.

Na preparação de acordo com a invenção o teor do filme em formador de gel pode perfazer 10 a 70% em peso, de preferência, 20 a 50% em peso, em cada caso, com relação à preparação seca.

Um formador de gel no sentido desta invenção é, particularmente, um composto polimérico com um peso molecular de menos de 60000 Dáltons, de preferência, de 10000 a 40000 Dáltons. Compostos poliméricos com esse peso molecular favorecem, vantajosamente, uma rápida decomposição da
5 preparação.

Para a preparação de acordo com a invenção é preferida uma combinação de pelo menos dois formadores de gel; de acordo com uma outra modalidade, um dos formadores de gel é insolúvel em água.

Em uma modalidade preferida, para a preparação de acordo
10 com a invenção é preferida uma combinação de pelo menos um derivado de celulose e um polímero sintético; ainda de preferência, uma combinação de pelo menos um derivado de celulose insolúvel em água, opcionalmente, um ou mais outros derivados de celulose, e um polímero sintético solúvel em água, e, de modo particularmente preferido, uma combinação de etilcelulose
15 insolúvel em água e/ou hidroxipropilcelulose e/ou hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona. Desse modo, em uma modalidade particularmente preferida, para a preparação de acordo com a invenção é preferida uma combinação de pelo menos dois derivados de celulose, dos quais pelo menos um é insolúvel em água, particularmente, uma combinação de hidroxipropilcelulose e/ou hidroxipropilmetilcelulose e etilcelulose insolúvel em água.
20

A preparação de acordo com a invenção pode conter pelo menos um adoçante, flavorizante, conservante, corante e/ou material de enchimento, sendo que é preferido um teor de 0,1 a 30% em peso, mais de preferência, de 1 a 15% em peso, em cada caso, com relação à preparação seca.

25 A preparação de acordo com a invenção pode possuir, por exemplo, uma espessura de filme de 1 a 500 μm , de preferência, 1 a 300 μm .

A preparação de acordo com a invenção pode apresentar-se como forma de filme redonda, arredondada, oval, elíptica, triangular, quadrada ou poligonal.

30 Além disso, o filme de acordo com a invenção ou a preparação de acordo com a invenção pode ser previsto com superfície lisa ou superfície com elevações e/ou depressões. De preferência, a superfície pode apresen-

tar um padrão uniforme de elevações e depressões, tal como, por exemplo, um padrão de ondas ou um padrão de grade.

Além, disso o filme de acordo com a invenção ou a preparação de acordo com a invenção pode estar previsto sobre um filme de suporte.

5 Além disso o filme de acordo com a invenção ou a preparação de acordo com a invenção pode ser previsto com um filme de suporte de papel de polietileno (papel de PE), filme de polipropileno (filme de PP) ou filme de polietilentereftalato (filme de PET). De preferência, o filme de acordo com a invenção ou a preparação de acordo com a invenção é revestido so-
10 bre um filme de suporte de papel de poletileno (papel de PE), filme de poli-propileno (filme de PP) ou filme de polietilentereftalato (filme de PET).

Finalmente, o filme de acordo com a invenção ou a preparação de acordo com a invenção pode ser previsto para aplicação oral.

Além disso, uma modalidade da invenção refere-se a uma bolsa-
15 sachê, com um ou mais filmes ou preparações de acordo com a invenção.

Finalmente, a invenção refere-se a um recipiente de doses múltiplas, com um ou mais filmes ou preparações de acordo com a invenção.

Surpreendentemente, também foi descoberto que um filme de uma camada ou uma preparação de uma camada, com um ou mais forma-
20 dores de filme, um ou mais formadores de gel e um ou mais agentes neuro-lépticos, tal como, por exemplo, olanzapina, apresenta uma estabilidade química nitidamente mais alta, em compração, por exemplo, com comprimidos de filme que contêm olanzapina. O filme adere na cavidade bucal e decompõe-se dentro de poucos segundos. Por exemplo, o filme é dissolvido ou
25 decomposto por saliva, por exemplo, um filme solúvel em água é dissolvido. Desse modo, o filme não é mais expelível. Depois da decomposição do filme, a substância ativa é predominantemente engolida e reabsorvida no trato gastrointestinal. A substância ativa pode, em parte, ser absorvida por via transmucosal, mas isso é negligenciável. O filme é, de preferência, substan-
30 cialmente livre de espaços ocos, tensoativos, aditivos efervescentes ou cor-retores de sabor. A produção dos filmes é substancialmente mais barata, em comparação com os chamados comprimidos fusíveis, para cuja produção é

necessário um processo de liofilização complexo.

De preferência, a preparação de acordo com a invenção compreende pelo menos dois formadores de filme. De preferência, a preparação de acordo com a invenção compreende pelo menos dois formadores de gel.

5 É particularmente preferida uma combinação de pelo menos dois formadores de gel, sendo que um dos formadores de gel é, de preferência, insolúvel em água.

Em uma modalidade preferida, a preparação de acordo com a invenção compreende um ou mais derivado(s) de celulose e um polímero sintético, particularmente, um derivado de celulose insolúvel em água e um polímero sintético solúvel em água. De preferência, a preparação compreende, além disso, um ou mais outros formadores de filme, escolhidos do grupo que consiste em sorbita, polietilenoglicol, dioleato de polietilenoglicol, 1,3-butandiol, propilenoglicol, palmitato isopropílico, sebacato dibutílico, xilita e

10

15 óleo de parafina.

De preferência, a preparação contém, além disso, um ou mais outros formadores de gel, particularmente, um ou mais outros derivados de celulose, mais de preferência, um ou mais derivados de celulose com um peso molecular de menos de 60000 Dáltons, e, de modo particularmente preferido, hidróxipropilcelulose e/ou hidroxipropilmetilcelulose.

20

Uma combinação desse tipo, de pelo menos um composto insolúvel em água e pelo menos um composto solúvel em água, leva ao fato de que a preparação em forma de filme libera a substância ativa de modo vantajosamente rápido e, simultaneamente, apresenta uma estabilidade suficientemente alta.

25

Em uma outra modalidade preferida, a preparação de acordo com a invenção compreende diversos derivados de celulose, dos quais um é insolúvel em água, particularmente, hidroxipropilcelulose e/ou hidroxipropilmetilcelulose e etilcelulose insolúvel em água, e um ou mais compostos, escolhidos do grupo que consiste em sorbita, polietilenoglicol, dioleato de polietilenoglicol, 1,3-butandiol, propilenoglicol, palmitato isopropílico, sebacato dibutílico, xilita e óleo de parafina.

30

Formadores de filme : formadores de gel podem apresentar-se na relação de 0,5:10 a 350:10, de preferência, 0,7:10 a 70:10, mais de preferência, 3:10 a 50:10, especialmente, 5:10 a 30:10, e, de modo particularmente preferido, 10:10 a 15:10.

5 Como substâncias ativas podem ser usados antieméticos agentes antiemético.

Os filmes podem conter um ou mais antieméticos, por exemplo, azasetrona, batanoprida, cleboprida, dazoprida, dolasetrona, domperidona, granisetrona, itasetrona, levosulpirida, nabilona, ondansetrona, pancoprida, 10 ramosetrona, tropisetrona, zatosetrona e/ou seus sais farmacologicamente compatíveis.

Como agentes antiemético podem ser usados um ou mais representantes do grupo dos triptanos, tais como sumatriptano, almotriptano, avitriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, zolmitriptano 15 e/ou seus sais farmacologicamente compatíveis.

O teor de substância ativa no filme pode perfazer 0,1 a 60% em peso e, particularmente, até 50% em peso e, de preferência, 25% em peso, em cada caso, com relação à preparação seca.

Além disso, o filme pode conter adoçantes, flavorizantes, conservantes (por exemplo, ácido sorbínico ou sais do mesmo), corantes e/ou 20 materiais de enchimento.

Como adoçantes são apropriados sucralose, aspartame, ciclamato, sacarina e/ou acesulfamo, ou combinações dessas substâncias.

Como flavorizantes podem ser usados flavorizantes naturais ou 25 artificiais, por exemplo, aroma de limão, laranja, morango, baunilha, hortelã, cinamilacetato, citral, citronela, eugenilformato, mentol e/ou metilanol.

Como corantes podem ser usados corantes e pigmentos farmacologicamente usuais, particularmente, TiO_2 , Fe_xO_x , β -caroteno, azorubina, indogotina, riboflavina e similar.

30 Como materiais de enchimento podem ser usados sais, tais como carbonatos, fosfatos, óxidos, tal como, por exemplo, SiO_2 , particularmente, na forma de aerosil, ou similar, e/ou celulose e seus derivados, mas tam-

bém açúcar ou derivados de açúcar dificilmente solúveis, tais como, por exemplo, lactose ou derivados de amido, tais como ciclodextrinas, desde que os mesmos se apresentem substancialmente não dissolvidos no produto e, com isso, satisfaçam as propriedades mecânicas de um material de enchimento. De preferência, é usado SiO₂ como material de enchimento.

A espessura do filme pode perfazer 1 a 500 µm, de preferência, 1 a 300 µm. Para evitar uma sensação desagradável na boca, a espessura do filme não pode tornar-se grande demais.

Os filmes podem apresentar formas redondas, ovais, elípticas, triangulares, quadradas ou poligonais, mas também podem ter qualquer forma redonda.

A superfície dos filmes pode ser lisa ou estar dotada de elevações ou depressões.

O tempo de decomposição dos filmes na cavidade bucal perfaz menos de 200 segundos, de preferência, 10 a 60 segundos, especialmente, 10 a 30 segundos.

Para produção do filme, a(s) substância ativa (substâncias ativas) é (são) suspensa(s) ou dissolvida(s) em um solvente. Como solventes podem ser usados álcoois ou misturas de álcool/água.

Após a adição de formadores de filme, formadores de gel e, opcionalmente, adoçantes, flavorizantes, corantes e/ou materiais de enchimento, a mistura é homogeneizada. A mistura é revestida sobre um material de suporte com ajuda de um processo de revestimento apropriado. Como material de suporte pode ser usado, por exemplo, papel de PE, filme de PP ou PET. O material de suporte é secado a 30 a 120°C, de preferência, a 30 a 70°C. Subseqüentemente, o material de suporte revestido é processado adicionalmente para filmes divididos, definidos em termos de superfície. Isso pode dar-se por cunhagem, corte ou estampagem. Os filmes são embalados individualmente, com ou sem filme de suporte, em bolsas de sachê. Eles também podem ser embalados em recipientes de doses múltiplas. Antes da ingestão, o filme contendo substância ativa é, opcionalmente, retirado do material de suporte.

A preparação em forma de filme é usada de acordo com a invenção para administração de antieméticos, no tratamento de náusea e vômitos causados por agentes citostáticos e terapia de radiação, no tratamento de náusea e vômitos pós-cirúrgicos, e similar. A preparação em forma de filme é usada de acordo com a invenção para administração de agentes anti-5 enxaqueca, no tratamento agudo de ataques de enxaqueca, com e sem aura, e similar. De preferência, a preparação em forma de filme com antiemético é usado para a produção de um medicamento para o tratamento de náusea e vômitos causados por agentes citostáticos e terapia de radiação, 10 no tratamento de náusea e vômitos pós-cirúrgicos, e similar. De preferência, a preparação em forma de filme com agente anti- enxaqueca é usada de acordo com a invenção para produção de um medicamento para o tratamento agudo de ataques de enxaqueca, com e sem aura, e similar.

A invenção é explicada mais detalhadamente pelos exemplos 15 abaixo, mas sem restringir o alcance da invenção com os mesmos.

Desde que não indicado de outro modo, todas as indicações em % em peso referem-se à preparação seca.

Exemplo 1:

As seguintes substâncias são usadas para produção de filmes.

Componentes	Por cento	Peso
Naratriptano	50	50
Hidroxipropilmetilcelulose	30	30
Etilcelulose	5	5
Óleo de parafina	5	5
D-sorbita	5	5
1,3-butandiol	2,5	2,5
Palmitato isopropílico	2,5	2,5
Etanol/água		240*

20 * é removido durante o processo de produção

Produção:

Para produção do filme, primeiramente a D-sorbita é dissolvida em água. A essa solução são adicionados 1,3-butandiol, palmitato isopropíli-

co, óleo de parafina e etanol como solvente e agitados. Depois, são adicionadas e dissolvidas, primeiramente, a etilcelulose e a hidroxipropilmetilcelulose e, subseqüentemente, o naratriptano é adicionado e a suspensão obtida desse modo é homogeneizada com um agitador apropriado. Subseqüentemente, a mistura é revestida, sob uso de uma máquina de revestimento, sobre um suporte apropriado, por exemplo, filme de PE e, a 50°C, a mistura de etanol/água é removida. O filme obtido desse modo é depois estampado de acordo com a dosagem e embalado.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação em forma de filme, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais formadores de filme, incluindo etilcelulose solúvel em água, um ou mais formadores de gel, incluindo hidroxipropilcelulose e/ou
5 hidroxipropilmetilcelulose e uma ou mais substância ativa (substâncias ativas) do grupo que consiste em antieméticos e agentes antieméticos.
2. Preparação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a preparação é um filme sólido.
3. Preparação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracteri-
10 zada pelo fato de que ela é de uma camada.
4. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que ela é livre de espaços ociosos.
5. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que ela é livre de tensoativos.
- 15 6. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que ela é livre de aditivo efervescente.
7. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que ela é livre de corretores de sabor.
8. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
20 a 7, caracterizada pelo fato de que o antiemético é escolhido do grupo que consiste em azasetrona, batanoprida, cleboprida, dazoprida, dolasetrona, domperidona, granisetrona, itasetrona, levosulpirida, nabilona, ondansetrona, pancoprida, ramosetrona, tropisetrona, zatoprida e seus sais farmacologicamente compatíveis dos mesmos.
- 25 9. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o agente antiemético é escolhido do grupo formado por sumatriptano, almotriptano, avitriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, zolmitriptano e seus sais farmacologicamente compatíveis dos mesmos.
- 30 10. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que o teor de substância ativa no filme perfaz 0,1 a 60% em peso e, especialmente, até 50%, e de preferência, 20 a

30% em peso, e de modo particularmente preferido, cerca de 25% em peso.

11. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que apresenta um ou mais formadores de filme do seguinte grupo:

- 5 - açúcar, álcoois de açúcar e seus derivados, particularmente, sacarose, sorbita, manita, xilita, glicose, frutose, lactose e galactose,
- ácidos orgânicos de baixa molecularidade, particularmente, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico e ácido adípico,
- polietilenoglicol, dioleato de polietilenoglicol, 1,3-butandiol, propilenoglicol, glicerol, palmitato isopropílico, sebacato dibutílico, óleo de parafina e óleo de rícino,
- 10 - etilcelulose,
- acetato de celulose,
- ftalato de celulose,
- 15 - e misturas desses formadores de filme.

12. Preparação de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que apresenta um ou mais formadores de filme do grupo formado por etilcelulose, acetato de celulose, ftalato de celulose, sorbita, xilita, polietilenoglicol, dioleato de polietilenoglicol, 1,3-butandiol, propilenoglicol, palmitato isopropílico, sebacato dibutílico e óleo de parafina.

13. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que o teor do filme em formador de filme perfaz 5 a 70% em peso.

14. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que apresenta um ou mais formadores de gel do seguinte grupo:

- 30 - carboidratos poliméricos, particularmente, celulose e seus derivados, de preferência, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou hidroxipropilcelulose (HPC), amido e seus derivados, ágar-ágar, ácido algínico, arabinogalactano, galactomanano, carragenina, dextrano, goma tragacanto e borracha de origem vegetal,
- polímeros sintéticos, que são solúveis ou incháveis em água,

particularmente, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, ácido poliacrílico e poliacrilamida,

- polipeptídeos, particularmente, gelatina, albumina e colágeno, e
- misturas desses formadores de gel.

5 15. Preparação de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o formador de gel é um derivado de celulose.

16. Preparação de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o derivado de celulose tem um peso molecular de menos de 60000 Dáltons.

10 17. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que o teor do filme em formador de gel perfaz 10 a 70% em peso.

15 18. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um adoçante, um flavorizante, um conservante, um corante e/ou um material de enchimento.

19. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que possui uma espessura de filme de 1 a 500 μm .

20 20. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que apresenta formas de filme redonda, arredondada, oval, elíptica, triangular, quadrada ou poligonal.

21. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de que possui superfície lisa ou superfície com elevações e/ou depressões.

25 22. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que a preparação está disposta sobre um filme de suporte.

30 23. Preparação de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o filme de suporte é escolhido de papel de polietileno (papel de PE), filme de polipropileno (filme de PP) ou filme de polietilentereftalato (filme de PET).

24. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 23, caracterizada pelo fato de que é para aplicação oral.

25. Bolsa de sachê, caracterizada pelo fato de que apresenta uma ou mais preparações como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 24.

5 26. Recipiente de doses múltiplas, caracterizado pelo fato de que possui uma ou mais preparações como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 24.

27. Processo para produção de uma preparação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que
10 compreende as etapas de dissolução do ou dos formador(es) de filme em um solvente apropriado, adição do ou dos formador(es) de gel, adição da substância ativa ou das substâncias ativas, homogeneização da mistura, aplicação da mistura sobre um suporte apropriado, e remoção do solvente.

28. Composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de que possui antieméticos, para uso no
15 tratamento de náusea e vômitos, causados por citostáticos e terapia de radiação e/ou para tratamento de náusea e vômitos pós-cirúrgicos.

29. Composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de que possui um agente antiemético,
20 para o uso no tratamento agudo de ataques de enxaqueca, com e sem aura.

30. Uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 com antiemético, caracterizado pelo fato de que é
25 para produção de um medicamento para tratamento de náusea e vômitos, causados por citostáticos e terapia de radiação e/ou para tratamento de náusea e vômitos pós-cirúrgicos.

31. Uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 com agente antiemético, caracterizado pelo fato de que é para produção de um medicamento para tratamento agudo de ataques de enxaqueca, com e sem aura.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PREPARAÇÃO EM FORMA DE FILME PARA AGENTES ANTIEMÉTICOS OU ANTIENXAQUECA, PROCESSO PARA PRODUÇÃO DA MESMA, RECIPIENTE DE DOSES MÚLTIPLAS, BOLSA DE SACHE, COMPOSIÇÃO E USO DA MESMA"**.

A presente invenção refere-se a uma preparação em formato de filme, de uma camada e livre de cavidades, livre de tensoativos, aditivos efervescentes e corretores de sabor, de um ou mais formadores de filme, um ou mais formadores de gel e uma ou mais substâncias ativas do grupo dos antieméticos e agentes antiemético.