

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

(21) **PI0616686-5 A2**

(22) Data de Depósito: 06/06/2006
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 45/06 2006.01
A61P 19/02 2006.01

(54) Título: **FORMA FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE CASOS AGUDOS E EXACERBAÇÕES DE PACIENTES COM ARTRITES REUMATÓIDES, E TRANSTORNOS AGUDOS RELACIONADOS**

(30) Prioridade Unionista: 29/09/2005 MX PA/A/2005/010506

(73) Titular(es): WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE AG

(72) Inventor(es): Aracely Álvarez Álvarez, Josefina Santos Murillo, Maria Elena Garcia Armenta, Sandra Cecilia Flores Barba, Victor Guillermo Alvarez Ochoa

(74) Procurador(es): FLÁVIA SALIM LOPES

(86) Pedido Internacional: PCT MX2006000049 de 06/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/037667 de 05/04/2007

(57) Resumo: FORMA FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE CASOS AGUDOS E EXACERBAÇÕES DE PACIENTES COM ARTRITES REUMATÓIDES, E TRANSTORNOS AGUDOS RELACIONADOS. A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de diversas formulações farmacêuticas contendo antiinflamatórios não esteróides, relaxantes musculares de ação central e analgésicos. Em particular a invenção proporciona novas formulações farmacêuticas que compreendem: (a) antiinflamatórios não esteróides, (b) relaxantes musculares, (c) analgésicos, (d) um ou mais agentes anti-aderentes, (e) um ou mais agentes desintegrantes, (f) um ou mais agentes aglutinantes, (g) um ou mais agentes lubrificantes, (h) um ou mais agentes diluentes, (i) um ou mais agentes saborizantes, (j) um ou mais agentes surfactantes, (k) um ou mais agentes humidificadores, (l) um ou mais agentes suspensores, (m) um ou mais agentes adoçantes, (n) um ou mais agentes floculantes, (o) um ou mais agentes conservadores (O) um ou mais agentes antimicrobianos, (p) um ou mais sistemas tamponantes de pH, e (q) um ou mais solventes e/ou veículos, (r) um ou mais agentes tonificantes, (s) um ou mais agentes antioxidantes, (t) um ou mais agentes quelantes e qualquer outro aditivo necessário para a formulação.

FORMA FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE CASOS AGUDOS E
EXACERBAÇÕES DE PACIENTES COM ARTRITES REUMATÓIDES, E
TRANSTORNOS AGUDOS RELACIONADOS

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de diversas formulações farmacêuticas contendo antiinflamatórios não esteróides, relaxantes musculares de ação central e analgésicos.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As formas farmacêuticas sólidas são preparações que contém os princípios ativos e aditivos geralmente em forma discóide, fissurados ou não fissurados e de tamanho variado obtido por compressão de pós ou grânulos, em
15 cápsulas, adesivos, óvulos, pérolas, supositórios, pílulas ou pastilhas.

Uma suspensão é um sistema bifásico que consiste em um sólido finamente dividido, disperso em um sólido, um líquido ou um gás.

20 Uma emulsão é um sistema heterogêneo constituído de dois líquidos não miscíveis entre si, em que a fase dispersa é composta de pequenos glóbulos distribuídos no veículo no qual são imiscíveis. Os princípios ativos podem estar na fase externa ou interna.

25 Uma solução é uma preparação líquida, transparente e homogênea, obtida por dissolução dos princípios ativos e aditivos em água, e que se utiliza para uso externo ou interno. No caso de soluções injetáveis, oftálmicas e óticas devem ser soluções estéreis.

30 Um semi-sólido é uma preparação que até certo

ponto é um sólido; tendo uma rigidez e uma viscosidade intermediária entre um sólido e um líquido.

Um xarope é uma solução aquosa com alta concentração de carboidratos tais como: sacarose, sorbitol, dextrose, etc. de consistência viscosa em que se encontra dissolvido os princípios ativos e aditivos.

Os analgésicos são drogas que aliviam a dor elevando o limiar doloroso, sem alterar a consciência nem outras modalidades sensitivas. Certos analgésicos também possuem propriedades anti-reumáticas e antiinflamatórias utilizadas para o tratamento da artrite e outros processos inflamatórios. Um mecanismo pelo qual alguns analgésicos eliminam a dor é baseado no descobrimento de receptores opiáceos em determinadas partes do sistema nervoso central e a subsequente identificação de uma substância endógena de cérebro com propriedades similares aos da morfina. Muitas das drogas que entram dentro desta classificação, opiáceos, são reguladas devido ao alto risco de produzir adição.

Muitas drogas utilizadas para aliviar a dor não são analgésicos. Os anestésicos gerais eliminam a dor por interferência no estado de consciência, os anestésicos locais previnem a dor por bloqueio das fibras periféricas e os corticosteróides supra-renais aliviam o associado à artrite reumatóide, por sua ação antiinflamatória.

As drogas analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias constituem um pequeno e heterogêneo grupo de compostos que não possuem capacidade significativa de produzir adição porque não estão sujeitas a regulação. Muitas destas drogas atuam sobre a febre, a dor e a inflamação e se denominam drogas antiinflamatórias não

esteróides (AINE), são utilizadas amplamente para dores e moléstias menores, cefaléias e o mal-estar geral que acompanha as enfermidades febris, e para aliviar os sintomas da febre reumática, a artrite, a gota e outras

5 alterações músculo-esqueléticas. Dentro dos AINE se tem uma subdivisão a qual menciona que estes podem classificar-se como AINE não salicilatos e como AINE salicilatos.

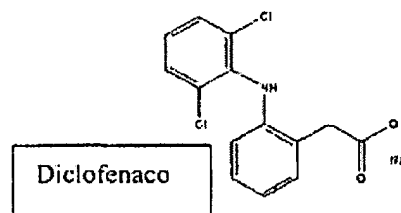
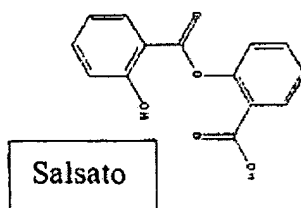
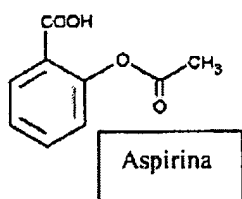
Dentro destas drogas ou princípios ativos podemos encontrar as mencionadas na tabela no.1:

10

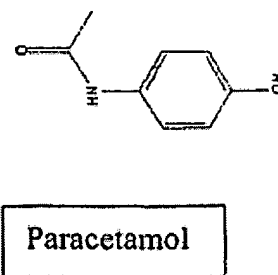
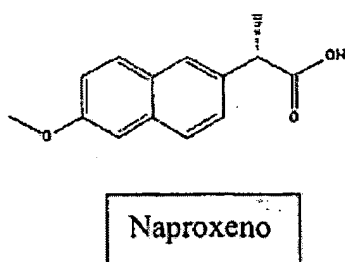
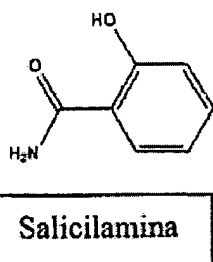
Tabela no. 1

AINE's	
Não salicilatos	Salicilatos
Fenoprofeno	Aspirina
Flurbiprofeno	Salicilato de Colina
Ibuprofeno	Salicilato de Magnésio
Ketoprofeno	Paracetamol
Naproxeno	Salicilamida
Diclofenac	Salsalato
Etodolac	Tiosalicilato de sódio
Indometacina	
Ketorolac	
Sulindac	
Tolmetina	
Meclofenamato	
Ácido mefenamico	
Piroxicam	
Meloxicam	
Nabumetona	

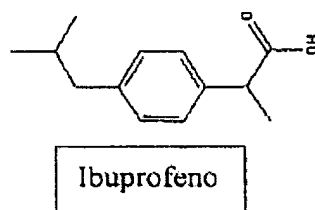
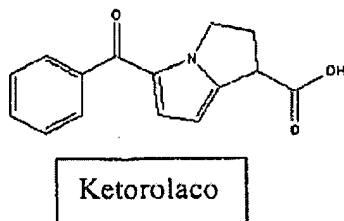
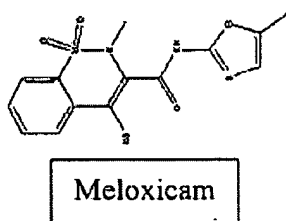
As seguintes são algumas das estruturas químicas dos AINE:



5



10



15

Dentro dos fármacos com atividade antiinflamatória podemos encontrar também os esteróides. A experiência clínica indica que a atividade antiinflamatória dos esteróides da corte supra-renal no ser humano se relaciona bem com sua atividade glucocorticóide. Tem-se demonstrado que existem mais de 50 esteróides, mas apenas sete deles exercem um efeito biológico significativo demonstrado relacionado com a função glucocorticóide e mineralocorticóide. Todos os corticóides supra-renais, exceto os andrógenos, contem 21 átomos de carbono, uma cetona alfa-beta insaturada no anel A e uma cadeia de alfa-cetol (-COCH₂OH) unida ao anel D, diferindo na extensão da oxigenação ou a hidroxilação nos carbonos 11, 17 ou 19.

Os glicocorticóides exercem uma influência reguladora sobre os linfócitos, os eritrócitos e os

30

eosinófilos do sangue e sobre a estrutura e função do tecido linfóide, metabolismo dos hidratos de carbono e as proteínas. Na atualidade se tem preparado e comercializado esteróides sintéticos com uma maior atividade glucocorticóide.

O interesse clínico nos glicocorticóides se concentra fundamentalmente, como mencionado anteriormente, em seus efeitos antiinflamatórios (prevenindo a liberação das enzimas líticas que não apenas estendem ao dano tissular durante a inflamação como também geram substâncias leucotáticas, reduzem a fagocitose e retardam a migração dos leucócitos polimorfonucleares) e imunossupressores (por efeito supressor da fagocitose, o processamento da imunoinformação e de uma redução na quantidade de eosinófilos e linfócitos).

Todos os corticosteróides são absorvidos de forma rápida e completa no trato gastro-intestinal, também se obtém uma boa absorção na pele. Alguns deles são destruídos com rapidez por efeito da primeira passagem e, portanto, devem ser administrados por via parenteral para obter efeitos sistêmicos. Muitos glucocorticóides também são metabolizados na pele. No plasma os corticosteróides se unem a globulina fixadora de corticóides e a albumina, que servem como veículos transportadores. Os corticosteróides atravessam a placenta e podem causar mal-formações congênitas. Também aparecem em leite materno suprimindo o crescimento do lactante.

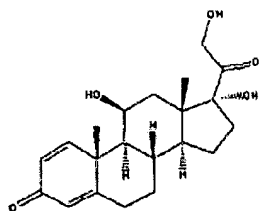
É provável que a aplicação mais conhecida das ações antiinflamatórias dos glucocorticóides se associe com o tratamento dos transtornos artríticos e reumáticos.

Tabela no. 2

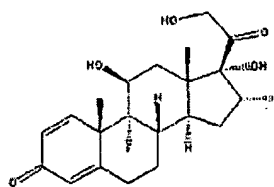
Dipropionato de Beclometasona
Betametasona*
Acetato de cortisona
Dexametasona*
Acetato de fludrocortisona
Flunisolida
Acetonida de fluocinolona
Fluocinonida
Flurandrenolida
Hidrocortisona*
Metilprednisolona*
Prednisolona*
Prednisona
Triamcinolona*
* e seus sais biologicamente ativos.

Na tabela 2 estão listados os principais corticóides com ação antiinflamatória.

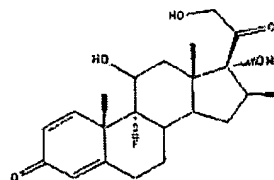
Em continuação se mostram algumas das estruturas químicas dos corticosteróides:



Prednisolona



Dexametasona



Betametasona

Como parte de nosso método para o tratamento de casos agudos e exacerbações de pacientes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, osteoartrite, alívio da dor e a inflamação de artrite gotosa aguda, bursite aguda e subaguda, tendinite e sinovite se têm considerado o

uso de relaxantes musculares de ação central que exercem seu efeito na medula espinhal, onde as drogas inibem os reflexos monossinápticos e polissinápticos. Pelo descrito anteriormente tem efeitos sedantes como resultado da depressão retículo-espinhal, assim como efeitos anti-espasmódicos de músculo esquelético devido a traumatismos, inflamação osteoartrite, artrite reumatóide e síndrome de disco vertebral. Este tipo de fármaco inibe os reflexos poli-sinápticos na medula espinhal e as regiões subcorticais do cérebro, reduzir o tonus e tensão muscular aliviando a dor e o espasmo associados com transtornos músculo-esqueléticos como fibrosite, bursite, espondilite e lesões musculares.

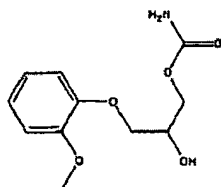
Entre alguns outros, dentro destas drogas ou princípios ativos podemos encontrar os mencionados na tabela no.3:

Tabela no. 3

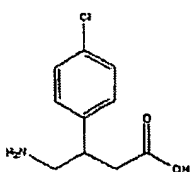
Baclofeno
Carisoprodol
Cloidrato de ciclobenzaprina
Carbamato de clorfenesina
Metocarbamol
Citrato de orfenadrina

Assim como algumas de suas estruturas químicas são ilustradas a seguir:

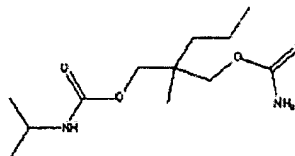
20



Metocarbamol



Baclofeno



Carisoprodol

BREVE DESCRIÇÃO DO INVENTO

Esta invenção se refere às formulações em diferentes formas farmacêuticas que contem princípios ativos que exerçam uma ação antiinflamatória não esteróide, relaxantes musculares de ação central e analgésicos.

Especificamente, proporciona novas formulações farmacêuticas que compreendem: antiinflamatórios não esteróides, relaxantes musculares e analgésicos, que com tal combinação apresentem um efeito sinérgico em sua função.

Para complementar a forma farmacêutica, a composição pode conter ainda um ou mais dos seguintes aditivos: (a) um ou mais agentes anti-aderentes, (b) um ou mais agentes desintegrantes, (c) um ou mais agentes aglutinantes, (d) um ou mais agentes lubrificantes, (e) um ou mais agentes diluentes, (f) um ou mais agentes saborizantes e/ou essências, (g) um ou mais agentes surfactantes, (h) um ou mais agentes humectantes, (i) um ou mais agentes suspensores, (j) um ou mais agentes adoçantes, (k) um ou mais agentes flocculantes, (l) um ou mais agentes conservadores (m) um ou mais agentes antimicrobianos, (n) um ou mais sistemas tamponantes de pH, (ñ) um ou mais solventes e/ou veículos, (o) um ou mais agentes tonificantes, (p) um ou mais agentes anti-oxidantes, (q) um ou mais quelantes e/ou complexantes, (r) e qualquer outro aditivo necessário para a formulação.

Em outra de suas abordagens, a presente invenção proporciona ainda um método para o tratamento de casos agudos e exacerbações de pacientes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, osteoartrite, alívio da dor e a

inflamação de artrite gotosa aguda, bursite aguda e sub-aguda, tendinite e sinovite.

As concentrações dos fármacos na formulação se encontram em uma proporção de 0.001% a 100.0%.

5 **DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO**

Esta invenção se refere às formulações em diferentes formas farmacêuticas que contem princípios ativos que exerçam uma ação antiinflamatória não esteróide, relaxantes musculares de ação central e analgésico.

10 Especificamente, proporciona novas formulações farmacêuticas que compreendem: antiinflamatórios não esteróides, relaxantes musculares e analgésicos, que com tal combinação apresentam um efeito sinérgico em sua função.

15 Para dar corpo a forma farmacêutica pode ser aplicada uma série de ingredientes como: anti-aderentes, tais como: talco, dióxido de silício coloidal, sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, entre outros, preferindo-se o dióxido de silício coloidal. O agente anti-aderente deve
20 estar contido em uma proporção que vai desde 0,01% a 10,0% com relação ao peso total da formulação.

Desintegrantes tais como amido de milho, amidos modificados, derivados de celulose solúveis em água, croscarmelose de sódio, amido glicolato de sódio,
25 aglutinantes tais como gelatina, gomas naturais, derivados de celulose, amido de milho, amido de arroz, polivinilpirrolidona, povidona, alginato de cálcio, polientilenoglicos, xarope de milho, sucrose, entre outros, preferindo-se a croscarmelose de sódio. O agente
30 desintegrante deve estar contido em uma proporção que vai

desde 0,25% a 20,0% com relação ao peso total da formulação.

Lubrificantes tais como ácido esteárico, estearato de magnésio, talco, entre outros, preferindo-se o
5 estearato de magnésio. O agente lubrificante deve estar contido em uma proporção que vai desde 0,01% a 10,0% com relação ao peso total da formulação.

Diluentes tais como celulose microcristalina, lactose, dextrose, sacarose, frutose, fosfatos, entre
10 outros, preferindo-se a sacarose. O agente diluente deve estar contido em uma proporção que vai desde 0,01% a 90,0% com relação ao peso total da formulação.

Surfactantes tais como poloxâmeros, lauril sulfato de sódio, docusato sódico, lecitina, polioxietileno
15 (20) sorbitan monooleato, entre outros, preferindo-se os poloxâmeros. O agente surfactante deve estar contido em uma proporção que vai desde 0,01% a 20,0% com relação ao peso total da formulação.

Humectantes podem ser polares e não polares, tais
20 como álcool etílico, água, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, dimetilacetamida, lecitina, PEG-40 óleo de castor, butilenglicol, entre outros, preferentemente são utilizados os álcoois de 2 carbonos como o álcool etílico contido numa proporção que vai desde
25 1,0% a 50,0% com relação ao peso total da formulação excluindo este, e preferindo-se como dissolvente polar a água, contido em uma proporção que vai desde 0,01% a 90,0% com relação ao peso total da formulação.

Saborizantes e/ou essências em pó ou líquidos,
30 tais como vanila, cereja, maçã, uva, banana, morango,

menta, abacaxi, framboesa, chocolate, côco, pêsego, limão, groselha, lima, laranja, tangerina, entre outros, sintéticos ou de origem natural, preferindo-se os sabores cereja, e uva. Os agentes saborizantes devem estar contidos
5 em uma proporção de 0,10 % a 15 % relacionado ao peso total da formulação.

Adoçante (s) tais como Aspartamo, Acesulfame K, glutamato monossódico, sacarina, sacarina sódica, entre outros, preferindo-se acesulfame K e aspartamo. O agente
10 adoçante deve estar contido em uma proporção que vai desde 0,00001 % a 5,0 % relacionado ao peso total da formulação.

Agente de viscosidade tais como goma guar, goma acácia, carboxi-metilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica, bentonita, carbômeros, carragenina, celulose
15 microcristalina e carboximetilcelulose sódica dextrinas, hidroxipropilmetilcelulose, hidróxi^{xi}propil celulose, goma de tragacanto, goma xantan, povidona, pectina, metilcelulose, entre outros, preferindo-se a carboximetilcelulose sódica. O agente de viscosidade deve estar em uma proporção que vai
20 desde 0,01 % até 20,0 % com relação ao peso total da formulação.

Sistema tamponante de pH tais como fosfatos, citratos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, lactatos, entre outros, preferindo-se os fosfatos. O sistema
25 tamponante de pH deve estar contido em uma proporção que vai desde 0,01 % até 10 % do peso total da formulação.

Agente flocculante tais como cloreto de sódio, cloreto de potássio, citrato trissódico, entre outros, preferindo-se o Cloreto de sódio. O agente flocculante deve
30 estar em uma proporção de 0,0001 % até 10 % do peso total

da formulação.

Antimicrobianos tais como parabenos, timerosal, benzoato de sódio, ácido sórbico, sorbato de potássio, álcool benzílico e todos os antimicrobianos que puderam ser
5 utilizados para estas formas farmacêuticas. O antimicrobiano deve estar em uma proporção que vai desde 0,0001 % até 5,0 % do peso total da formulação.

Solventes e/ou veículos tais como álcool etílico, óleos de milho, sésamo, mineral, algodão, amêndoas,
10 amendoim e soja, glicerina, álcool isopropílico, polietilenglicol, propilenglicol, água, sorbitol, etil oleato e todos os solventes e/ou veículos que puderam ser aplicados para estas formas farmacêuticas. O solvente e/ou veículo deve estar e numa proporção que vai desde 0,001 %
15 até 99 % do peso total da formulação.

Agentes tonificantes tais como dextrose, glicerina, manitol, cloreto de sódio e potássio e todos os agentes tonificantes que puderam ser aplicados a estas formas farmacêuticas. O agente tonificante deve estar em
20 uma proporção de 0,0001 % até 50,0 % do peso total da formulação.

Agentes antioxidantes tais como ácido ascórbico, ascorbil palmitato, butil hidroxitolueno, butil hidroxianisol, metabissulfito de sódio, tocoferóis,
25 tiosulfato de sódio e todos os agentes antioxidantes que puderam ser aplicados para estas formas farmacêuticas. O agente antioxidante deve estar em uma proporção de 0,001 % até 5,0 % do peso total da formulação.

Agentes quelantes e/ou complexantes tais como
30 Edetato dissódico, ácido edético, ciclodextrinas e todos os

agentes quelantes e/ou complexantes que puderam ser aplicados para estas formas farmacêuticas. O agente quelante e/ou complexante deve estar em uma proporção de 0,001 % até 10,0 % do peso total da formulação.

5 Agentes seqüestramentos tais como ciclodextrinas e todos os agentes sequestrantes que puderam ser aplicados para estas formas farmacêuticas. O agente sequestrante deve estar em uma proporção de 0,001 % até 20,0 % do peso total da formulação.

10 A formulação opcionalmente pode ser recoberta utilizando-se como material de recobrimento os metacrilatos, derivados de celulose, combinação de polímeros e polissacarídeos para o recobrimento pelliculado com solventes aquosos ou orgânicos, com corantes,
15 saborizantes, açúcares e qualquer outro ingrediente que seja utilizado para aplicações de películas, recobrimento e drágea, preferindo-se a quantidade suficiente até obter a proteção desejada da forma farmacêutica. A formulação
opcionalmente também pode ser ou não fissurada. A
20 formulação opcionalmente pode ser encapsulada em cápsulas de gelatina dura ou de gelatina mole.

 A formulação opcionalmente pode conter ainda outros componentes como agentes estabilizantes como a creatinina ou dextrinas, adsorventes tais como bentonita,
25 carbonato de magnésio, celulose em pó, corantes e/ou pigmentos tais como caramelo, óxido férrico, roxo, amarelo, negro, mistura deles, e todos os corantes e/ou pigmentos que puderam ser aplicados para estas formas farmacêuticas.

 As formulações são contidas em embalagens de
30 capacidade adequada que pode incluir uma embalagem de bolha

de P.V.C. (Cloreto de polivinil) desde 200 μ a 250 μ que
opcionalmente pode ter um recobrimento de P.V.D.C. (Cloreto
de polivilideno) de 25 g/m² até 120 g/m², e aderido com
papel alumínio ou em papel celofane e também em embalagens
5 de capacidade adequada, fabricados de polietileno de alta
e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, Cloreto de
polivinil, polipropileno, poliestireno, vidro tipo I, II,
III e IV, e qualquer outra embalagem primária, com ou sem
cor. A tampa poderá ser inviolável, de rosca, tampa a
10 tampa, à prova de crianças, fabricadas de polietileno de
alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, Cloreto
de polivinil, polipropileno, poliestireno, com ou sem cor.
Ainda estão incluídos auxiliares de dosificação tais como:
colheres dosificadoras, vasos dosificadores, pipetas,
15 seringas, insertos fabricados com materiais como
polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno
tereftalato, cloreto de polivinil, polipropileno,
poliestireno, entre outros, com ou sem cor.

A preparação se realiza misturando-se todos os
20 componentes necessários para a formulação.

Para o tratamento dos casos agudos e exacerbações
de pacientes com artrite reumatóide, espondilite
anquilosante, osteoartrite, alívio da dor e a inflamação de
artrite gotosa aguda, bursite aguda e subaguda, tendinite,
25 sinovite.

Assim a presente invenção proporciona uma
formulação farmacêutica que aporta um ou mais
antiinflamatórios não esteróides, um ou mais relaxantes
musculares e um ou mais analgésicos.

Os seguintes exemplos com caráter de não limitantes servem para ilustrar a presente invenção:

EXEMPLO 1

As quantidades são em % peso/peso

5	1 Carisoprodol	40,0000
	2 Meloxicam	0,0500
	3 Dexametasona	0,0050
	4 Sacarose para compressão	50,0000
	5 Polividona	5,0000
10	6 Álcool etílico 96°	20,0000
	7 Talco	5,0000
	8 Água purificada	4,0000

A preparação das cápsulas se realiza da seguinte maneira:

15 Mistura-se os solventes, água purificada e álcool etílico 96°, e dissolva nesta a Polividona. Mistura-se os princípios ativos Carisoprodol, Meloxicam e Dexametasona, humideça-os com a solução que contem a Polividona. Coloque a massa para secar, peneire, adicione a Sacarose para
20 compressão e o talco. Proceda a encapsulação.

EXEMPLO 2. As quantidades são em % peso/volume

	1 Metocarmabol	30,000
	2 Ibuprofeno	0,500
	3 Dexametasona	0,050
25	4 Carboximetilcelulose Sódica	10,000
	5 Dióxido de silício Coloidal	1,000
	6 Álcool etílico 96°	2,000
	7 Dextrose	70,000
	8 Sabor	0,500
30	9 Cor	0,010

10	Propilenglicol	20,000
11	Benzoato de sódio	0,010
12	Água purificada, qsp	100,000

A preparação da suspensão se realiza da seguinte
 5 maneira: em uma porção de água solubilizam-se a Carboximetilcelulose, a Dextrose, o benzoato de sódio, a cor e o sabor. Adiciona-se o álcool etílico 96°, Propilenglicol e o Dióxido de silício coloidal, se agita para homogeneizar a suspensão, se adiciona a Dexametasona,
 10 Ibuprofeno e o Metocarbamol e se agita até obter uma suspensão homogênea. Finalmente se avalia.

EXEMPLO 3 As quantidades são em % peso/peso

	1	Metocarmabol	0,20
	2	Meloxicam	0,05
15	3	Prednisolona	0,50
	4	Carbômero	10,00
	5	Hidróxido de sódio	5,00
	6	Álcool etílico 96°	4,00
	7	Propilparabeno	2,00
20	8	Metilparabeno	0,01
	9	Água purificada, qsp	80,00

A preparação de uma quantidade de água purificada disperse o total do Carbômero, uma vez disperso, em separado, dissolva o hidróxido de sódio e adicione-o
 25 lentamente com agitação constante ao Carbômero. Em outra quantidade de água purificada e álcool etílico 96° e dissolva o Propilparabeno, o Metilparabeno, Prednisolona, Meloxicam e Metocarbamol. Adicione a solução que contem os ativos e adicione-os a matriz e agite até homogeneizar.

30 O invento tem sido descrito suficientemente para

que uma pessoa com conhecimentos médios na matéria possa reproduzir e obter os resultados que mencionamos na presente invenção. No entanto, qualquer pessoa hábil no campo da técnica que compete o presente invento pode ser
5 capaz de fazer modificações não descritas na presente solicitação, não obstante, ainda para a aplicação destas modificações em uma estrutura determinada no processo de manufatura do mesmo, se requer da matéria reclamada nas seguintes reivindicações, tais estruturas devem ser
10 compreendidas dentro do alcance da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulações farmacêuticas caracterizadas por compreenderem: (a) antiinflamatórios não esteróides, (b) relaxantes musculares, (c) analgésicos, (d) um ou mais
5 agentes anti-aderentes, (e) um ou mais agentes desintegrantes, (f) um ou mais agentes aglutinantes, (g) um ou mais agentes lubrificantes, (h) um ou mais agentes diluentes, (i) um ou mais agentes saborizantes, (j) um ou mais agentes surfactantes, (k) um ou mais agentes
10 humectantes, (l) um ou mais agentes suspensores, (m) um ou mais agentes adoçantes, (n) um ou mais agentes flocculantes, (o) um ou mais agentes conservadores (p) um ou mais agentes antimicrobianos, (q) um ou mais sistemas tamponantes de pH, e (r) um ou mais solventes e/ou veículos, (s) um ou mais agentes anti-
15 oxidantes, (t) um ou mais agentes quelantes e qualquer outro aditivo necessário para a formulação.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que as concentrações dos
20 fármacos na formulação se encontram em uma proporção de 0,001% a 100,0%.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que os fármacos combinados na mesma podem encontrar-se com sua base anidra, monohidratada
25 ou dihidratada ou como um sal fisiologicamente aceito.

4. Formulação, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que contem 1 ou mais dos seguintes ingredientes: anti-aderentes, tais como: talco, dióxido de silício coloidal, sulfato de cálcio, cloreto de
30 cálcio, entre outros; desintegrantes tais como amido de

milho, amidos modificados, derivados de celulose solúveis em água, Croscarmellose de sódio, amido glicolato de sódio, aglutinantes tais como gelatina, gomas naturais, derivados de celulose, amido de milho, amido de arroz, polivinilpirrolidona, povidona, alginato de cálcio, polientilenglicóis, xarope de milho, sucrose, entre outros; lubrificantes tais como ácido esteárico, estearato de magnésio, talco, entre outros; diluentes tais como celulose microcristalina, lactoses, açúcar comprimido, dextrose, sacarose, frutose, entre outros; surfactantes tais como Poloxâmero, lauril sulfato de sódio, docusato sódico, lecitina, entre outros; humidificantes podem ser polares e não polares, tais como álcool etílico, água, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, dimetilacetamida, lecitina, PEG -40 óleo de castor, butilenglicol, entre outros; saborizantes e/ou essências em pó ou líquidos tais como vanila, cereja, maçã, banana, morango, menta, abacaxi, framboesa, chocolate, côco, pêssgo, limão, groselha, lima, laranja, tangerina, entre outros, sintéticos ou de origem natural; adoçante (s) tais como Aspartamo, Acesulfame K, glutamato monossódico, sacarina, sacarina sódica, entre outros; agente de viscosidade tais como goma guar, goma acácia, Carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica, bentonita, carbômeros, carragenina, celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica dextrinas, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropil celulose, goma de tragacanto, goma xantan, povidona, pectina, metilcelulose, entre outros; sistema tamponante de pH tais como fosfatos, citratos, carbonatos, bicarbonatos, acetatos, lactatos,

entre outros; agente flocculante tais como cloreto de sódio, cloreto de potássio citrato trissódico, entre outros; agentes anti-oxidantes tais como ácido ascórbico, arcobil palmirato, butil hidroxitolueno, butil hidroxianisol, 5 metabisulfito de sódio, tocoferóis, tiosulfato de sódio entre outros; agentes tonificantes tais como dextrose, glicerina, manitol, cloreto de sódio e potássio entre outros; solventes e/ou veículos tais como Álcool etílico, óleos de milho, sésamo, mineral, algodão, amêndoas, 10 amendoim e soja, glicerina, álcool Isopropílico, polietilenglicol, Propilenglicol, água, sorbitol, etil oleato entre outros; agentes quelantes e/ou complexantes tais como edetato disódico (E.D.T.A.), ácido ascórbico, Butilhidroxitolueno (BHT), ciclodextrinas, tocoferóis, 15 bisulfito de sódio, metabisulfito de sódio entre outros; antimicrobianos tais como parabenos, timerosal, benzoato de sódio, ácido sórbico, Sorbato de potássio, álcool bencílico e todos os antimicrobianos que puderam ser aplicados para estas formas farmacêuticas.

20 5. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizada pelo fato de que esta pode ser uma drágea, comprimido, tablete recoberto, cápsula, suspensão, xarope, emulsão, pílula ou pastilha, solução, preferindo-se as cápsulas.

25 6. Formulação caracterizada pelo fato de que pode conter um agente para o recobrimento, utilizando-se como material de recobrimento os metacrilatos, derivados de celulose, combinação de polímeros e polissacarídeos para o recobrimento peliculado com solventes aquosos ou orgânicos, 30 com corantes, saborizantes, açúcares e qualquer outro

ingrediente que seja utilizado para aplicações de películas, recobrimento e drágeas.

7. Formulação caracterizada pelo fato de que pode estar encapsulada em cápsulas de gelatina dura ou mole; a formulação que puder conter ainda outros componentes como os agentes estabilizantes como a creatinina ou dextrinas, entre outros, assim mesmo podem também incluir-se absorventes tais como bentonita, carbonato de magnésio, celulose em pó, entre outros.

8. Formulação, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que está contida em embalagens de capacidade adequada que pode incluir uma embalagem de bolhas de P.V.C. (Cloreto de polivinil) desde 200 μ a 250 μ que opcionalmente pode ter recobrimento de P.V.D.C. (Cloreto de polivilideno) de 25 g/m² até 120 g/m², e aderido com papel alumínio ou em papel celofane e também em embalagens de capacidade adequada, fabricados de polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, Cloreto de polivinil ou, polipropileno, poliestireno, vidro tipo I, II, III e IV, e qualquer outra embalagem primária, com ou sem cor. A tampa poderá ser inviolável, de rosca, tampa a tampa, à prova de crianças, fabricadas de polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, Cloreto de polivinil, polipropileno, poliestireno, com ou sem cor; ainda são incluídos auxiliares de dosificação tais como: colheres dosificadoras, vasos dosificadores, pipetas, seringas, insertos fabricados com materiais como polietileno de alta e/ou baixa densidade, polietileno tereftalato, cloreto de polivinil, polipropileno, poliestireno, entre outros, com

ou sem cor.

9. Método para o tratamento dos casos agudos e exacerbações de pacientes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, osteoartrite, alívio da dor e a
5 inflamação de artrite gotosa aguda, bursite aguda e subaguda, tendinite, sinovite, caracterizado pelo fato de compreender a administração de um ou mais antiinflamatórios não esteróides, um ou mais relaxantes musculares e um ou mais analgésicos.

10 10. Formulação farmacêutica sólida caracterizada
pelo fato de que proporciona doses terapeuticamente adequadas de um ou mais anti-inflamatórios não esteróides, um ou mais relaxantes musculares e um ou mais analgésicos.

FORMA FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE CASOS AGUDOS E
EXACERBAÇÕES DE PACIENTES COM ARTRITES REUMATÓIDES, E
TRANSTORNOS AGUDOS RELACIONADOS

A presente invenção está relacionada com a
5 indústria farmacêutica em geral e com a indústria
farmacêutica produtora de diversas formulações
farmacêuticas contendo antiinflamatórios não esteróides,
relaxantes musculares de ação central e analgésicos. Em
particular a invenção proporciona novas formulações
10 farmacêuticas que compreendem: (a) antiinflamatórios não
esteróides, (b) relaxantes musculares, (c) analgésicos, (d)
um ou mais agentes anti-aderentes, (e) um ou mais agentes
desintegrantes, (f) um ou mais agentes aglutinantes, (g) um
ou mais agentes lubrificantes, (h) um ou mais agentes
15 diluentes, (i) um ou mais agentes saborizantes, (j) um ou
mais agentes surfactantes, (k) um ou mais agentes
humidificadores, (l) um ou mais agentes suspensores, (m) um
ou mais agentes adoçantes, (n) um ou mais agentes
floculantes, (o) um ou mais agentes conservadores (p) um ou
20 mais agentes antimicrobianos, (q) um ou mais sistemas
tamponantes de pH, e (r) um ou mais solventes e/ou
veículos, (s) um ou mais agentes tonificantes, (t) um ou
mais agentes antioxidantes, (u) um ou mais agentes
quelantes e qualquer outro aditivo necessário para a
25 formulação.