



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

(21) PI 0714937-9 A2



(22) Data de Depósito: 17/07/2007  
(43) Data da Publicação: 26/03/2013  
(RPI 2203)

(51) Int.CI.:  
A61K 31/426  
A61K 31/192

(54) Título: FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA ORAL,  
E, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA

(30) Prioridade Unionista: 18/07/2006 US 11/489269,  
18/07/2006 US 11/489272, 24/01/2007 US 60/897371

(73) Titular(es): Horizon Therapeutics, INC.

(72) Inventor(es): Barry L. Golombik, George Tidmarsh, Puneet  
Sharma

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia

(86) Pedido Internacional: PCT US2007073716 de  
17/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/011426de  
24/01/2008

(57) Resumo: FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA ORAL, E, USO  
DE UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA. Um método para  
administração de ibuprofeno a um indivíduo em necessidade de  
tratamento com ibuprofeno é proporcionado, no qual uma forma de  
dosagem oral compreendendo uma quantidade terapeuticamente  
eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de  
famotidina é administrada três vezes por dia.

**“FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA ORAL, E, USO DE UMA FORMA  
DE DOSAGEM UNITÁRIA”**

**REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS**

Este pedido é uma continuação em parte do Pedido de Patente 5 U.S. de Número 11/489.272 (depositado aos 18 de julho de 2006) e uma continuação em parte do Pedido de Patente U.S. de Número 11/489.269 (depositado aos 18 de julho de 2006), e reivindica o benefício sob 35 USC §119(e) ao Pedido U.S. Provisório de Número 60/897.371 (depositado aos 24 de janeiro de 2007). O conteúdo inteiro de cada um destes pedidos é aqui 10 incorporado como referências para todos os propósitos.

**CAMPO DA INVENÇÃO**

A invenção refere-se às composições farmacêuticas contendo ibuprofeno e famotidina, e encontra aplicação no campo da medicina.

**FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

Ibuprofeno, uma droga antiinflamatória não-esteroidal (NSAID), tem sido usado em humanos por quase quarenta anos. Embora geralmente consideradas como seguras, ibuprofeno e outras NSAIDs podem causar gastrite, dispepsia, e ulcerações gástrica e duodenal. Ulcerações gástrica e duodenal são uma consequência da integridade mucosal prejudicada 20 da inibição mediada por ibuprofeno da síntese de prostaglandina. Este efeito colateral é um problema particular para indivíduos que tomam ibuprofeno por períodos de tempo prolongados, tais como pacientes sofrendo de artrite reumatóide e osteoartrite.

O risco de desenvolvimento de ulceração gástrica ou duodenal 25 pode ser reduzido por coterapia com a droga famotidina. Famotidina bloqueia a ação do receptor de histamina de tipo 2 (H<sub>2</sub>), acarretando uma redução de secreção de ácido no estômago. É relatado que redução de ácido estomacal com famotidina durante tratamento com certas drogas antiinflamatórias não-esteroidais diminui a incidência de úlceras gastrointestinais (veja Taha et al.,

1996, "Famotidine for the prevention of gastric and úlceras duodenais caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs" N Engl J Med 334:1435-9, e Rostom et al., 2002, "Prevention of NSAID-induced gastrointestinal úlceras" Cochrane Database Syst Rev 4:CD002296).

5 Famotidina é usada para o tratamento de azia, úlceras, e esofagite em doses diárias de 10 mg a 80 mg. Planejamentos aprovados de administração de famotidina incluem 10 ou 20 mg QD ou BID (para tratamento de azia), 20 mg ou 40 mg QD (para cicatrização de úlceras, tais como 40 mg HS por 4-8 semanas para cicatrização de úlceras duodenais), 20  
10 mg HS (dose de manutenção após cicatrização de úlcera), 20 mg BID por 6 semanas (para tratamento de doença de refluxo gastroesofágico), e 20 ou 40 mg BID (para tratamento de erosão esofágica). Para tratamento de Síndrome de Zollinger-Ellison, uma doença caracterizada por hipersecreção de ácido gástrico, doses de até 800 mg/dia têm sido usadas.

15 Embora coterapia de NSAID mais famotidina reduza o risco de desenvolvimento de ulceração gástrica ou duodenal, presentes terapias não são amplamente usadas. Métodos de tratamento e composições farmacêuticas mais efetivos são necessários. A presente invenção atende a esta e outras necessidades.

20 **BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

Em um aspecto a invenção proporciona um método para reduzir ácido gástrico durante tratamento de um paciente com uma condição responsiva ao ibuprofeno. O método envolve administrar uma primeira dose de uma forma de dosagem oral contendo de 775 mg a 825 mg de ibuprofeno e 25 de 25 mg a 28 mg de famotidina, onde o ibuprofeno e a famotidina estão presentes em uma razão em peso dentro da faixa de 29:1 a 31:1, e onde o ibuprofeno e a famotidina estão formulados para liberação imediata; administrar uma segunda dose da forma de dosagem oral; e administrar uma terceira dose da forma de dosagem oral, onde a primeira dose, a segunda dose,

e a terceira dose são administradas dentro de um ciclo de dosagem de 24 horas. O ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados na forma de dosagem oral.

O ibuprofeno e a famotidina podem estar formulados para liberar pelo menos 60% do ibuprofeno e da famotidina dentro de cerca de 20 minutos sob condições de pH neutro.

Em um aspecto a invenção proporciona uma forma de dosagem oral compreendendo de 775 mg a 825 mg de ibuprofeno e de 25 mg a 28 mg de famotidina, o ibuprofeno e a famotidina estando presentes em uma razão em peso dentro da faixa de 29:1 a 31:1, onde o ibuprofeno e a famotidina estão formulados para liberação imediata. Em uma modalidade forma de dosagem oral compreende uma primeira porção contendo ibuprofeno e uma segunda porção contendo famotidina, e a famotidina está na forma de partículas revestidas de barreira distribuídas na porção de ibuprofeno.

Em um aspecto a invenção proporciona um método de reduzir a possibilidade de que um paciente recebendo terapia combinada de ibuprofeno-famotidina experimente um pH médio de 24 horas menor do que 2,4, pela administração de uma forma de dosagem unitária oral ao paciente em um planejamento TID (três vezes por dia).

Em um aspecto a invenção proporciona um método para reduzir variabilidade de paciente-para-paciente com respeito ao pH gástrico em uma população de pacientes em necessidade de uma terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina pela administração ao paciente na população de uma forma de dosagem unitária oral contendo ibuprofeno e famotidina, onde o ibuprofeno e a famotidina estão em uma razão em peso dentro da faixa de 29:1 a 31:1, e a forma de dosagem unitária oral é administrada três vezes por dia (TID). Em uma modalidade forma de dosagem unitária oral contém cerca de 800 mg de ibuprofeno e cerca de 26,67 mg de

famotidina ou cerca de 400 mg de ibuprofeno e cerca de 13,33 mg de famotidina.

Em um aspecto a invenção proporciona um método aperfeiçoado para tratar uma população de paciente em necessidade de uma terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina e reduzir variabilidade inter-pacientes com respeito ao pH gástrico na população. O método envolve administrar aos pacientes na população uma forma de dosagem unitária contendo ibuprofeno e famotidina, onde o ibuprofeno e a famotidina estão em uma razão em peso dentro da faixa de 29:1 a 31:1, e a forma de dosagem unitária oral é administrada três vezes por dia.

Em um aspecto, a invenção proporciona um método para administração de ibuprofeno a um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno. O método envolve administrar uma forma de dosagem oral contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, onde forma de dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID). O ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados da forma de dosagem oral. Em uma modalidade, a famotidina e ibuprofeno são liberados rapidamente da forma de dosagem, e.g., sob condições de ensaio in vitro.

Em uma modalidade, ibuprofeno e famotidina são administrados em doses diárias de cerca de 2400 mg e cerca de 80 mg respectivamente. Em algumas modalidades deste método, a forma de dosagem oral contém ibuprofeno e famotidina em uma razão dentro da faixa de 29:1 a 32:1, tal como dentro da faixa de 30:1 a 31:1. Em uma modalidade, a forma de dosagem oral contém 750 mg a 850 mg (e.g. cerca de 800 mg) ibuprofeno e 24 mg a 28 mg (e.g., cerca de 26,6 mg de famotidina). Em uma modalidade, a forma de dosagem oral contém 775 mg a 825 mg (e.g. cerca de 800 mg) ibuprofeno e 24 mg a 28 mg (e.g., cerca de 26,6 mg de famotidina). Em outra modalidade, a forma de dosagem oral contém 375 mg a 425 mg

(e.g., cerca de 400 mg) ibuprofeno e 12 mg a 14 mg (e.g., cerca de 13 mg) famotidina.

Em uma modalidade, a administração TID da forma de dosagem proporciona proteção gástrica melhor para o indivíduo durante um período de 24 horas do que a administração TID da mesma quantidade diária de ibuprofeno e administração de duas vezes ao dia (BID) da mesma quantidade diária de famotidina. Em uma modalidade, a quantidade diária de ibuprofeno é cerca de 2.400 mg e a quantidade diária de famotidina é cerca de 80 mg. Assim, em certos aspectos, a invenção proporciona um método no qual administração TID de uma forma de dosagem contendo cerca de 800 mg de ibuprofeno e cerca de 26,6 mg de famotidina proporciona proteção gástrica melhor durante um período de 24 horas do que administração TID dos 800 mg de ibuprofeno e administração BID de 40 mg de famotidina. Equivalentemente, administração TID de duas formas de dosagem oral contendo cerca de 400 mg de ibuprofeno e cerca de 13 mg (e.g., cerca de 13,3 mg) de famotidina proporciona proteção gástrica melhor durante um período de 24 horas do que administração TID 800 mg de ibuprofeno em uma dose dividida ou única e administração BID de 40 mg de famotidina em uma dose dividida ou única.

Ibuprofeno, na forma de uma forma de dosagem unitária da invenção, pode ser administrada a um indivíduo que está em necessidade de tratamento com ibuprofeno. Em várias modalidades, o indivíduo está em necessidade de tratamento com ibuprofeno para uma condição crônica (tal como artrite reumatóide, osteoartrite ou dor crônica) ou uma condição tal como dor aguda ou moderada, dismenorréia ou inflamação aguda.

Em um aspecto diferente a invenção proporciona uma forma de dosagem oral sólida tendo uma primeira porção contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma segunda porção contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, onde a primeira porção

completamente circunda a segunda porção ou a segunda porção completamente circunda a primeira porção; e tendo uma camada barreira posicionada entre as primeira e segunda porções, onde o ibuprofeno e a famotidina são liberados rapidamente para dentro da solução. Em uma modalidade uma porção de núcleo contendo ibuprofeno está circundada por uma camada contendo famotidina e uma camada barreira está interposta entre a porção de núcleo e a camada contendo famotidina.

Em outro aspecto, é proporcionada uma forma de dosagem oral sólida que compreende partículas de famotidina revestidas com uma camada barreira e situadas em uma matriz contendo ibuprofeno ou comprimidas em um tablete com ibuprofeno e excipientes. Em um aspecto, o ibuprofeno é ibuprofeno DC-85 da BASF.

Em uma modalidade, a forma de dosagem oral contém cerca de 800 mg de ibuprofeno e cerca de 26,6 mg (e.g., 26,67 mg) famotidina ou cerca de 400 mg de ibuprofeno e cerca de 13 mg (e.g., 13,3 mg) famotidina. Em algumas modalidades, a forma de dosagem oral contém ibuprofeno e famotidina em uma razão dentro da faixa de 29:1 a 32:1. Em algumas modalidades, a forma de dosagem oral contém ibuprofeno e famotidina em uma razão dentro da faixa de 29:1 a 31:1.

Em uma modalidade específica, a primeira porção compreende ibuprofeno, 20-30% (p/p) de lactose mono-hidratada; 0,1 a 2% de dióxido de silício coloidal; 3-7% de croscarmelose sódica; 1-3% de hidróxi-propil-metil-celulose; 2-6% de celulose microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90) e 0,1-2% de estearato de magnésio.

Em uma modalidade, pelo menos 75% da famotidina e pelo menos 75% do ibuprofeno na forma de dosagem são liberados dentro de 15 minutos quando medidos em um aparelho de dissolução de Tipo II (pás) de acordo com U.S. Pharmacopoeia XXIX a 37°C em tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 7,2 em 50 rotações por minuto.

Em um aspecto da invenção um método é proporcionado para tratar um paciente em necessidade de tratamento com ibuprofeno, onde o paciente está sob risco elevado para desenvolver uma úlcera induzida por NSAID. O método envolve administrar uma forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, onde forma de dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID), onde o ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados da forma de dosagem oral, e onde a famotidina e ibuprofeno são liberados rapidamente da forma de dosagem quando agitados em tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 7,2 a 37°C. Em uma modalidade deste método a forma de dosagem oral pode conter ibuprofeno e famotidina em uma razão dentro da faixa de 30:1 a 31:1.

Em um aspecto da invenção um método é proporcionado para reduzir sintomas de dispepsia em um indivíduo em necessidade de Tratamento com NSAID que tem experimentado sintomas de dispepsia associados com administração de NSAID, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma NSAID em combinação com uma quantidade eficaz de famotidina, onde a famotidina é administrada três vezes por dia. Em uma modalidade deste método a NSAID é ibuprofeno. Em uma modalidade deste método de 25 mg a 27 mg de famotidina é administrada três vezes por dia. Em uma modalidade deste método a famotidina e NSAID são administradas como uma única forma de dosagem unitária oral.

Em um aspecto da invenção um método é proporcionado para tratar uma pessoa em necessidade de tratamento com famotidina pela administração de 25 mg a 27 mg de famotidina três vezes por dia. Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona uma forma de dosagem oral sólida compreendendo famotidina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, onde forma de dosagem compreende cerca de 13 mg (e.g., 13,3 mg) ou cerca de 26,6 mg de

famotidina. Em uma modalidade famotidina é o único ingrediente farmaceuticamente ativo na forma de dosagem.

Em um aspecto da invenção um método é proporcionado para administração de ibuprofeno a um indivíduo pela obtenção de uma forma de dosagem oral compreendendo 750 mg a 850 mg de ibuprofeno e 24 mg a 28 mg de famotidina, onde o ibuprofeno e a famotidina estão presentes em uma razão dentro da faixa de 29:1 a 32:1; ou dentro da faixa de 29:1 a 31:1, administração de uma primeira dose da forma de dosagem oral; administração de uma segunda dose da forma de dosagem oral; e administração de uma terceira dose da forma de dosagem oral, onde a primeira dose, a segunda dose, e a terceira dose são administradas dentro de um ciclo de dosagem de 24 horas.

### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

Figura 1 mostra o efeito predito sobre o pH intragástrico da administração de 26,6 mg de famotidina TID. Figura 1A (painel superior) mostra o pH intragástrico predito durante dosagem TID de famotidina (80 mg/dia). Figura 1B (painel inferior) mostra a concentração de famotidina em plasma predita durante dosagem TID de famotidina (80 mg/dia).

Figura 2 mostra o efeito predito sobre o pH intragástrico da administração de 40 mg de famotidina BID. Figura 2A (painel superior) mostra o pH intragástrico predito durante dosagem BID de famotidina (80 mg/dia). Figura 2B (painel inferior) mostra a concentração de famotidina em plasma predita durante dosagem BID de famotidina (80 mg/dia).

### **DESCRÍÇÃO DETALHADA**

#### **25      *Definições***

"Famotidina" é 3-[2-(diamino-metileno-amino)-tiazol-4-il-metil-tio]-N-sulfamoil-propionamidina, incluindo as formas polimórficas designadas Forma A e Forma B (veja, e.g. Patentes U.S. de Números 5.128.477 e 5.120.850) e suas misturas, bem como seus sais

farmaceuticamente aceitáveis. Famotidina pode ser preparada usando métodos conhecidos da arte, tal como o método descrito em Patente U.S. de Número 4.283.408. Propriedades da famotidina têm sido descritas na literatura médica (veja, e.g., Echizen et al., 1991, Clin Pharmacokinet. 21:178-94).

"Ibuprofeno" é ácido 2-(p-isobutil-fenil)-propiônico ( $C_{13}H_{18}O_2$ ), incluindo várias formas cristalinas e sais farmaceuticamente aceitáveis. Há dois enantiômeros de ibuprofeno. Como aqui usado no contexto de formulações sólidas da invenção, "ibuprofeno" refere-se a uma mistura racêmica ou a qualquer enantiômero (incluindo, por exemplo, misturas enriquecidas no enantiômero-S, e composições substancialmente livres do enantiômero-R). Ibuprofeno está comercialmente disponível e, por exemplo, preparações de ibuprofeno com tamanhos de partícula médios de 25, 38, 50, ou 90 microns podem ser obtidas de BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemanha). Um produto de ibuprofeno útil é formulação diretamente compressível descrita em WO 2007/042445 (aqui incorporada como referência), cuja uma versão está disponível na BASF sob o nome comercial Ibuprofen DC 85<sup>TM</sup>. Propriedades do ibuprofeno têm sido descritas na literatura médica (veja, e.g., Davies, 1998, "Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years" Clin Pharmacokinet 34:101-54).

Um "API" é um ingrediente farmacêutico ativo. Como aqui usado, "API" refere-se a ibuprofeno e/ou famotidina.

Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de ibuprofeno é uma quantidade de ibuprofeno ou de seu sal farmaceuticamente aceitável que elimina, alivia, ou proporciona alívio dos sintomas para os quais ela é administrada.

Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de famotidina é uma quantidade de famotidina ou de seu sal farmaceuticamente aceitável que suprime a secreção de ácido gástrico.

Os termos "forma de dosagem oral sólida", "forma de dosagem

oral", "forma de dosagem unitária", "forma de dosagem para administração oral", e semelhantes são usados intercambiavelmente, e referem-se a uma composição farmacêutica na forma de um tablete, uma cápsula, um caplet, um gelcap, um geltab, uma pílula e semelhante.

5 Um "excipiente", como aqui usado, é qualquer componente de uma forma de dosagem oral que não é um API. Excipientes incluem aglutinantes, lubrificantes, diluentes, desintegrantes, revestimentos, componentes de camada barreira, agente de deslizamentos, e outros componentes. Excipientes são conhecidos na arte (veja HANDBOOK OF  
10 PHARMACEUTICAL EXCIPIENTES, FIFTH EDITION, 2005, editado por Rowe et al., McGraw Hill). Alguns excipientes servem com funções múltiplas ou são portanto denominados de excipientes de funcionalidade alta. Por exemplo, talco pode atuar como um lubrificante, um anti-adherente, e um agente de deslizamento. Veja Pifferi et al., 2005, "Quality and functionality of  
15 excipients" Farmaco. 54:1-14; e Zeleznik e Renak, Business Briefing: Pharmagenerics 2004.

Um "aglutinante" é um excipiente que confere qualidades coesivas aos componentes de uma composição farmacêutica. Aglutinantes comumente usados incluem, por exemplo, amido; açúcares, tais como, sacarose, glicose, dextrose, e lactose; derivados de celulose tais como celulose em pó, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada (SMCC), hidróxi-propil-celulose, hidróxi-propil-celulose baixamente substituída, Hypromellose (hidróxi-propil-metil-celulose); e misturas destes e de ingredientes similares.

25 Um "lubrificante" é um excipiente adicionado para reduzir a pegajosidade por uma formulação sólida no equipamento usado para produção de uma forma de dosagem unitária, tal como, por exemplo, os perfuradores de uma prensa de tablete. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio e estearato de cálcio. Outros lubrificantes incluem, mas

não são limitados a, estearato de alumínio, talco, benzoato de sódio, monoácido graxo de glicerila (e.g. monoestearato de glicerila de Danisco, UK), dibehenato de glicerila (e.g. CompritolATO888<sup>TM</sup> Gattefosse France), gliceril-palmito-esteárico-éster (e.g. Precirol<sup>TM</sup>, Gattefosse France), poli(oxietileno-glicol) (PEG, BASF) tal como PEG 4.000-8.000, óleo de semente de rícino ou óleo de semente de algodoeiro hidrogenado (Cutina H R, Henkel) e outros.

Um "diluente" é um excipiente adicionado em uma composição farmacêutica para aumentar o peso a granel do material a ser formulado, e.g. transformado em tabletes, com o propósito de alcançar o peso desejado.

O termo "desintegrante" refere-se aos excipientes incluídos em uma composição farmacêutica com o propósito de garantir que a composição tenha uma velocidade de desintegração aceitável em um ambiente de uso.

Exemplos de desintegrantes incluem derivados de amido (e.g., sódio-carbóxi-metil-amido e amido de milho pré-gelatinizado tal como Starch 1500 de Colorcon) e sais de carbóxi-metil-celulose (e.g. sódio-carbóxi-metil-celulose), crospovidona (poli(vinil-pirrolidona) (PVP) reticulada, e.g., Polyplasdone<sup>TM</sup> de ISP ou Kollidon<sup>TM</sup> de BASF).

O termo "agente de deslizamento" é usado para se referir aos excipientes incluídos em uma composição farmacêutica para manter o componente pó fluindo enquanto um tablete estiver sendo preparado, para evitar a formação de caroços. Exemplos não limitantes de agente de deslizamentos são dióxidos de silício coloidais tais como CAB-O-SIL<sup>TM</sup> (Cabot Corp.), SYLOID<sup>TM</sup>, (W.R. Grace & Co.), AEROSIL<sup>TM</sup> (Degussa), talco, e amido de milho.

O termo "tensoativo não-iônico" refere-se a, por exemplo e sem limitação, ésteres de sacarose; ésteres de ácido graxo parciais de poli(hidróxi-etileno)-sorbitana, tais como monolaurato, monopalmitato e

monooleato de poli(etileno-glicol)(20) sorbitana; trioleato e triestearato de poli(etileno-glicol)(20) sorbitana); monoestearato e monolaurato de poli(etileno-glicol)(4)sorbitana; monooleato de poli(etileno-glicol)(5)sorbitana; poli(hidróxi-etileno)-álcool-graxo-éteres tais como poli(óxi-etileno)-cetil-estearil-éter ou lauril-ésteres correspondentes; ésteres de poli(hidróxi-etileno)-ácido graxo; copolímeros em bloco de óxido de etileno / de propileno; éteres de açúcar e ésteres de açúcar; fosfolipídeos e seus derivados; e triglycerídeos etoxilados tais como os derivados de óleo de rícino. Exemplos incluem Cremophor<sup>TM</sup> RH 40; Cremophor<sup>TM</sup> RH 60, Tween<sup>TM</sup> 80.

Os termos "sobre-revestimento," "camada de sobre-revestimento", ou "sobre-cobertura" referem-se a um revestimento ou revestimentos mais externo(s) de uma forma de dosagem unitária tal como um tablete ou caplet, que pode ser adicionado para melhorar a aparência, o gosto, a capacidade de engolir, ou outras características do tablete ou caplet. A camada de sobre-revestimento não contém um API. Sobre-revestimentos adequados são solúveis em, ou rapidamente se desintegram em água, e, para os propósitos desta invenção, não são revestimentos entéricos. Um material de sobre-revestimento exemplar é Opadry II disponível na Colorcon, Inc., Westpoint PA.

"QD", "BID", "TID", "QID", e "HS" têm seus significados usuais de, respectivamente, administração de medicamento uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia, quatro vezes por dia ou na hora de dormir. Administração de três vezes por dia significa que pelo menos 6 horas, preferivelmente pelo menos 7 horas, e mais preferivelmente cerca de 8 horas decorrem entre administrações. Administração de três vezes por dia pode significar administração de cerca de cada 8 horas (e.g., 7 a.m., 3 p.m. e 11 p.m.). Em alguns casos nos quais medições quantitativas são feitas, "administração TID" pode significar administração a cada  $8 \pm 0,25$  horas.

Como aqui usado, o termo "quantidade diária" refere-se à quantidade de um API (ibuprofeno ou famotidina) administrada durante um período de 24 horas sob um regime de dosagem específico.

O termo "camada barreira" refere-se a uma camada na forma de dosagem unitária que está interposta entre o compartimento contendo ibuprofeno (e.g., um núcleo de ibuprofeno ou partículas de ibuprofeno revestidas) e um compartimento contendo famotidina (e.g., revestimento contendo famotidina ou partículas de famotidina revestidas). Geralmente, a camada barreira não contém um API. Uma camada barreira da invenção pode ser um filme independente de pH, solúvel em água que promove a desintegração imediata por liberação rápida da droga revestida (i.e., ibuprofeno e/ou famotidina). Normalmente um filme prontamente solúvel é usado. Materiais que podem ser usados para filmes prontamente solúveis são bem conhecidos na arte e incluem derivados de celulose tais como hidróxi-propil-metil-celulose, hidróxi-propil-celulose, ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, ftalato acetato de celulose, e etil-celulose; polímeros metacrílicos, copolímeros de metacrilato de amino-alquila (e.g. Eudragit<sup>TM</sup>E), poli(ftalato acetato de vinila) e poli(vinil-álcool) (PVA). Um plastificante (e.g., triacetina, ftalato de dietila, sebacato de tributila ou poli(etileno-glicol)) também podem ser incluídos. A camada barreira pode incluir um anti-adherente ou agente de deslizamento (e.g., talco, sílica vaporizada ou estearato de magnésio) e colorantes tais como dióxido de titânio, colorantes baseados em óxido de ferro ou outros. Em uma modalidade a camada barreira compreende um polímero edível não-tóxico, partículas de pigmento edível, um plastificante de polímero edível, e um tensoativo. Materiais incluem, por exemplo e sem limitação, materiais descritos em Patente de Número 4.543.370 (Colorcon), aqui incorporada como referência. Camadas barreira exemplares incluem OPADRY®, que está disponível em Colorcon (West Point PA USA); OPADRY II® que está disponível em Colorcon (West Point PA USA) e

compreende HPMC, dióxido de titânio, plastificante e outros componentes; e copolímero de poli(vinil-álcool)-poli(etileno-glicol) comercializado como Kollicoat® IR (BASF). Camadas barreira adequadas, para ilustração e sem limitação, incluem Kollicoat® IR (um copolímero enxertado de poli(vinil-álcool)-poli(etileno-glicol)) e Kollicoat IR White® ambos fabricados pela BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemanha). A espessura da camada barreira pode variar sobre uma faixa ampla, mas está geralmente dentro da faixa de 20 a 3.000 mícrons, tal como da ordem de cerca de 25 a 250 mícrons. Preferivelmente a camada barreira retarda a liberação de API em menos de 5 minutos, preferivelmente menos de 4 minutos e mais preferivelmente em 10 menos de 3 minutos.

Um "indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno" é um indivíduo que recebe benefício terapêutico de administração de ibuprofeno. Ibuprofeno é indicado para tratamento de dor suave a moderada, 15 dismenorréia, inflamação, e artrite. Em uma modalidade, o indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno está sob tratamento para uma condição crônica. Por exemplo e sem limitação, um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno pode ser um indivíduo com artrite reumatóide, 20 um indivíduo com osteoartrite, um indivíduo sofrendo de dor crônica (e.g., dor dorsal inferior crônica, síndrome de dor regional crônica, dor de tecido mole crônica), ou um indivíduo sofrendo de uma condição inflamatória crônica. Em geral, um indivíduo sob tratamento para uma condição crônica exige tratamento com ibuprofeno por um período prolongado, tal como pelo 25 menos um mês, pelo menos quatro meses, pelo menos seis meses, ou pelo menos um ano. Em outra modalidade, o indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno está sob tratamento para uma condição que não é crônica, tal como dor aguda, dismenorréia ou inflamação aguda. Preferivelmente o paciente em necessidade de tratamento com ibuprofeno não sofre de uma condição caracterizada por hipersecreção de ácido gástrico (e.g.,

Síndrome de Zollinger-Ellison). Preferivelmente o paciente não sofre de 5 ulceração de Barrett ou esofagite severa ativa. Em certas modalidades o indivíduo não tem doença de refluxo gastroesofágico (GERD). Em certas modalidades o indivíduo não está em necessidade de tratamento para uma úlcera. Em certas modalidades o indivíduo não sofre de dispepsia. Em certas modalidades o indivíduo está sob um risco elevado de desenvolvimento de uma úlcera induzida por NSAID. Em algumas modalidades o indivíduo tem um Índice de Massa Corporal dentro da faixa normal.

Uma "condição responsiva a ibuprofeno" é uma condição para 10 a qual sintomas são reduzidos pela administração de ibuprofeno, tal como dor suave a moderada, dismenorréia, inflamação, artrite (e.g., artrite reumatóide e osteoartrite), dor crônica, condição inflamatória crônica., dor crônica, dor aguda e inflamação aguda.

Um "indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina" 15 é um indivíduo que recebe benefício terapêutico de administração de famotidina. Em uma modalidade, o indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina exige tratamento para dispepsia não-ulcerativa. Em uma modalidade, o indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina exige tratamento para doença de refluxo gastroesofágico (GERD) ou para esofagite 20 devido a GERD ou para úlcera (duodenal ou gástrica). Em uma modalidade, o indivíduo não toma ibuprofeno para tratamento de uma condição crônica. Em uma modalidade, o indivíduo não está sob terapia com NSAID (e.g., não toma ibuprofeno e/ou uma NSAID diferente para tratamento de uma condição crônica). Em uma modalidade, o indivíduo em necessidade de tratamento com 25 famotidina exige tratamento para dispepsia mas não exige tratamento para úlcera, GERD ou suas complicações. Como aqui usado, "indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina" especificamente exclui qualquer indivíduo em necessidade de tratamento para hipersecreção de ácido gástrico (e.g., Síndrome de Zollinger-Ellison). Em certas modalidades, o paciente não

sofre de ulceração de Barrett ou esofagite severa ativa. Em certas modalidades um "indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina" não sofre de doença de refluxo gastroesofágico (GERD) ou esofagite devido a GERD. Em certas modalidades um "indivíduo em necessidade de tratamento com famotidina" não tem uma úlcera. Em certas modalidades o indivíduo não sofre de dispepsia.

Uma "condição responsiva a famotidina" é uma condição para a qual sintomas são reduzidos pela administração de famotidina, tal como dispepsia, GERD, esofagite devido a GERD, ou úlcera.

Um indivíduo está "sob risco elevado para desenvolver uma úlcera induzida por NSAID" se o indivíduo for mais suscetível do que o indivíduo médio para desenvolvimento de uma úlcera quando sob tratamento com uma NSAID. Uma razão de possibilidades alta para risco de desenvolvimento de complicações de úlcera associadas com NSAID é vista em indivíduos com um passado de úlcera complicada (razão de possibilidades 13,5), indivíduos tomando múltiplas NSAIDs ou NSAIDs mais aspirina (razão de possibilidades 9,0); indivíduos tomando doses altas de NSAIDs (razão de possibilidades 7,0), indivíduos sob terapia anticoagulante, tal como dose baixa de aspirina (razão de possibilidades 6,4), indivíduos com um passado de úlcera não complicada (razão de possibilidades 6,1), e indivíduos mais velhos do que 70 anos (razão de possibilidades 5,6) Veja, e.g., Gabriel et al., 1991, Ann Intern Med. 115:787; Garcia Rodriguez et al. 1994, Lancet 343:769; Silverstein et al. 1995, Ann Intern Med. 123:241; e Sorensen et al., 2000, Am J Gastroenterol. 95:2218. Indivíduos sob risco aumentado de desenvolvimento de uma úlcera induzida por NSAID podem ter um ou mais destes fatores de risco. Indivíduos "sob risco de desenvolvimento de uma úlcera induzida por NSAID" são indivíduos mais velhos do que 80 anos de idade e indivíduos com uma história de complicações gastrointestinais sérias associadas com NSAID (e.g., perfuração de úlceras, obstrução de saída

gástrica devido às úlceras, sangramento gastrointestinal).

"Mistura" refere-se a uma composição farmacêutica preparada pela combinação e misturação de duas ou mais drogas e um ou mais excipientes no mesmo compartimento de uma forma de dosagem.

Um "compartimento" no contexto de uma forma de dosagem unitária é uma região física de um tablete ou de outra forma de dosagem. Dois componentes de uma forma de dosagem unitária estão em "compartimentos separados" quando estão fisicamente separados (e.g., por uma camada barreira).

Como aqui usado no contexto de uma forma de dosagem unitária, o termo "entérico" tem seu significado usual e refere-se a uma preparação medicinal que passa através do estômago intacta e se desintegra no intestino. Um "revestimento entérico" permanece insolúvel em pH gástrico, então permite a liberação do ingrediente ativo de uma partícula revestida ou de uma forma de dosagem revestida em pH maior do que cerca de 5,0, e.g., maior do que pH 5,5, 6,0, 6,5, ou 7,0

Como aqui usado, "dispepsia" refere-se a um desconforto ou dor abdominal superior com ou sem sintomas de saciedade precoce, náusea, ou vômito sem causa orgânica definível, como diagnosticada seguindo os critérios de Rome II (Talley et al., 1999, Gut 45 (Suppl. II):1137-42), ou qualquer sua modificação subsequente. De acordo com os critérios de Rome II, uma diagnose de dispepsia funcional exige: (1) desconforto ou dor abdominal persistente ou recorrente no abdome superior; (2) duração de sintoma de pelo menos 12 semanas, que não precisa ser consecutivo, dentro dos 12 meses precedentes; (3) sem evidência de doença orgânica (incluindo endoscopia superior) que provavelmente é para explicar os sintomas; (4) sem evidência de que dispepsia é exclusivamente aliviada por defecação ou associação com o início de uma mudança na freqüência de evacuação ou forma das fezes (i.e., síndrome intestinal não irritável). Neste contexto,

"desconforto" é definido como uma sensação desagradável, e pode incluir empanzinamento, intumescimento, saciedade precoce, e náusea. A definição inclui, sem limitação, dispepsia úlcera-similar, dispepsia dismotilidade-similar, e dispepsia não-específica. Sintomas de dispepsia incluem náusea, regurgitação, vômito, azia, inchamento ou empanzinamento abdominal prolongado após uma refeição, dor ou desconforto estomacal, e empanzinamento precoce.

Uma forma de dosagem unitária está em "um ambiente aquoso" quando ela está em uma solução aquosa in vivo (e.g., no estômago) ou in vitro. Um ambiente aquoso in vitro é tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 7,2. Outro ambiente aquoso in vitro é tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 4,5.

Como aqui usado, uma pessoa com "peso corporal normal" tem um índice de massa corporal de 20- 25 inclusive (calculado como peso (kg) / [altura (m)]<sup>2</sup>).

Como aqui usado, um "ciclo de dosagem de 24 horas" ou "período de dosagem de 24 horas" refere-se a um período de tempo de 24 horas durante o qual um indivíduo é administrado com droga(s) e pode corresponder a um dia do calendário (e.g., 12:01 a.m. até meia noite) ou pode abranger dois dias de calendário (meio-dia do dia 1 ao meio-dia do dia 2).

Todas as percentagens são em peso % p/p, a não ser que especificamente indicadas de outra maneira. A não ser que indicado de outra maneira, "% em peso" é percentagem em peso do componente especificado comparado com o peso total da dosagem unitária (e.g., tablete). Opcionalmente a % em peso pode ser calculada como se o peso total da forma de dosagem unitária é o peso de porção de ibuprofeno, porção de famotidina, e camada barreira, mas não incluindo o sobre-revestimento (e.g., adicionado para mascarar o gosto, melhorar a facilidade de engolir, melhorar a aparência, e semelhante). Opcionalmente a % em peso pode ser calculada baseado no

peso total da forma de dosagem unitária, incluindo todos os revestimentos. "United States Pharmacopeia" e "USP" significam United States Pharmacopeia e National Formulary 29<sup>th</sup> Revision (disponível em 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Maryland 20852-1790, USA). Será apreciado que devido ao arredondamento ou limites práticos sobre medições quantitativas, referência à quantidade de API ou excipiente em uma forma de dosagem pode incluir alguma variação, tal como  $\pm 10\%$ , preferivelmente  $\pm 5\%$ , e mais preferivelmente  $\pm 1\%$ . Será apreciado, por exemplo, que uma quantidade total de 80 mg de famotidina pode ser administrada em três doses de 26,6 mg de famotidina por dose.

#### ***Administração TID de Forma de Dosagem Oral de Ibuprofeno-Famotidina***

Em um aspecto a presente invenção refere-se à administração de uma forma de dosagem oral compreendendo ibuprofeno, famotidina, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, a um paciente em necessidade de tratamento com ibuprofeno. Em parte, a presente invenção é direcionada a um método de reduzir ou prevenir a ocorrência de toxicidade gastrointestinal associada com o uso de ibuprofeno, tal como ulceração gastrointestinal e dispepsia. Em uma modalidade, a invenção é direcionada a um método para prevenir toxicidades associadas com o uso de ibuprofeno em pacientes que estão especificamente sob risco de desenvolvimento de tais toxicidades.

Quando administrada para evitar ou mitigar os efeitos ulcerogênicos de terapia de NSAID de longa duração, famotidina é administrada a 40 mg BID (veja Taha et al., 1996, supra). Contudo, agora tem sido determinado usando modelagem farmacocinética (veja Exemplo 1) e em testes clínicos (veja Exemplo 2) que, surpreendentemente, administração TID de famotidina proporciona um efeito protetor superior àqueles alcançado pela dosagem BID. Por exemplo, administração TID de famotidina resulta em pH intragástrico maior do que 3,5 para uma proporção mais alta do ciclo de

dosagem do que a dosagem BID convencional.

Inesperadamente, tratamento usando os métodos da presente invenção resultam em variabilidade interpaciente reduzida com respeito ao pH gástrico em uma população de pacientes recebendo um tratamento de combinação de ibuprofeno-famotidina. Esta redução aumenta predibilidade do tratamento e reduz a possibilidade de que qualquer paciente particular experimentará pH gástrico prejudicial no curso do tratamento de combinação de ibuprofeno-famotidina.

Em adição, um estudo clínico em humanos descrito em Exemplo 3, abaixo, tem mostrado que os parâmetros farmacocinéticos para administração concorrente de forma de liberação imediata de ibuprofeno e famotidina não foram significativamente diferentes dos parâmetros farmacocinéticos para administração separada dos dois APIs. Quando administrados concorrentemente, ambos ibuprofeno e famotidina retêm as características de liberação imediata de absorção rápida e alcance rápido da concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ).

Estes dados indicam que um paradigma de tratamento no qual ibuprofeno e famotidina são administrados como uma forma de dosagem unitária em um planejamento TID (três vezes por dia) liberará ibuprofeno que é bioequivalente àquele da dosagem TID convencional de ibuprofeno, enquanto proporciona proteção significativa e superior de efeitos colaterais relacionados a ibuprofeno tais como possibilidade aumentada de desenvolvimento de úlcera e dispepsia. Administração TID de ibuprofeno-famotidina proporcionará proteção superior, conforme medida pelo pH gástrico, comparada com a coterapia com famotidina BID e ibuprofeno TID.

Assim, em um aspecto, a presente invenção proporciona um método para administração de ibuprofeno a um paciente em necessidade de tratamento com ibuprofeno pela administração de uma forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma

quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, onde forma de dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID). A invenção também proporciona formas de dosagem unitárias orais adaptadas para uso neste método.

#### ***Incompatibilidade de Ibuprofeno e Famotidina***

5 Tem sido descoberto que, sob condições de "degradação forçada", ibuprofeno e famotidina em mistura são farmaceuticamente incompatíveis. Condições de degradação forçada referem-se às condições de temperatura elevada, ou temperatura e umidade elevadas, intencionadas para acelerar o processo de degradação química. Condições de degradação forçada  
10 por um período de tempo são usadas para predizer o efeito de armazenagem sob condições mais benignas (e.g., temperatura ambiente) por um período de tempo mais longo. A presente invenção suplanta esta incompatibilidade pela formulação do ibuprofeno e da famotidina em compartimentos separados da forma de dosagem.

15 Assim em um aspecto, a presente invenção proporciona um método para administração de ibuprofeno a um paciente em necessidade de tratamento com ibuprofeno pela administração de uma forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, sendo que a forma de  
20 dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID), e sendo que o ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados da forma de dosagem oral. A invenção também proporciona formas de dosagem unitária orais adaptadas para uso neste método.

#### ***Formas de Dosagem Oral de Ibuprofeno-Famotidina: Teor de API, Propriedades de Dissolução e Propriedades Protetoras***

Formulações exemplares que podem ser usadas na prática da invenção são descritas abaixo.

##### ***Teor de API***

As formas de dosagem da invenção compreendem ibuprofeno

e famotidina em quantidades suficientes para proporcionar eficácia terapêutica quando administradas três vezes por dia. Em cada tempo de administração, uma forma de dosagem unitária única (e.g., tablete) pode ser administrada, ou a quantidade apropriada de droga pode ser administrada como uma dose dividida (e.g., a mesma quantidade de droga administrada como dois tabletes tomados juntos). Por exemplo, administração TID de 800 mg de ibuprofeno e de 26,6 mg de famotidina pode estar na forma de uma única forma de dosagem unitária contendo 800 mg de ibuprofeno e cerca de 26,6 mg de famotidina, duas formas de dosagem unitária contendo 400 mg de ibuprofeno e cerca de 13,3 mg de famotidina, ou até mesmo quatro formas de dosagem unitárias contendo 200 mg de ibuprofeno e cerca de 7 mg de famotidina. Preferivelmente, uma dose terapeuticamente eficaz é administrada como um ou dois tabletes.

A quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno assim administrada está normalmente dentro da faixa de 50 mg a 1.000 mg. Uma dose terapeuticamente eficaz para dor de cabeça ou dor suave pode ser de 200 mg ou 400 mg TID. Uma dose terapeuticamente eficaz para artrite é normalmente de 800 mg TID.

Em geral, as formas de dosagem unitária da invenção compreendem ibuprofeno em uma quantidade de cerca de 50-1.000 mg. Em certas modalidades a forma de dosagem unitária compreende ibuprofeno em uma quantidade de cerca de 200-800 mg, cerca de 300-500 mg, cerca de 700-800 mg, cerca de 400 mg ou cerca de 800 mg ibuprofeno.

Para muitas aplicações a quantidade de ibuprofeno na forma de dosagem unitária é cerca de 800 mg (e.g., dentro da faixa de 750 mg a 850 mg) que permite administração de 2.400 mg/dia com administração TID de um tablete, ou a quantidade de ibuprofeno é cerca de 400 mg (e.g., dentro da faixa de 375 mg a 425 mg) que permite administração de 2.400 mg/dia com administração TID de dois tabletes.

A quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina assim administrada está normalmente dentro da faixa de 7 mg a 30 mg. Em geral, as formas de dosagem unitária da invenção compreendem famotidina dentro da faixa de 12 mg a 28 mg. Para muitas aplicações a quantidade de famotidina na forma de dosagem unitária é cerca de 26,6 mg (e.g., dentro da faixa de 24 mg a 28 mg) que permite administração de 80 mg/dia com administração TID de um tablete, ou a quantidade de famotidina é cerca de 13 mg (e.g., dentro da faixa de 12 mg a 14 mg) que permite administração de 80 mg/dia com administração TID de dois tabletes.

Em uma modalidade preferida, as formas de dosagem unitária orais estão formuladas para liberarem uma dose diária de cerca de 2.400 mg de ibuprofeno e cerca de 80 mg de famotidina com administração de três vezes por dia. Para muitas aplicações a quantidade de ibuprofeno é cerca de 800 mg (e.g., dentro da faixa de 750 mg a 850 mg) e a quantidade de famotidina é cerca de 26,6 mg (e.g., dentro da faixa de 24 mg a 28 mg). Isto permite administração de 2.400 mg/dia de ibuprofeno e 80 mg/dia de famotidina com administração TID de um tablete. Em uma modalidade relacionada, a quantidade de ibuprofeno é cerca de 400 mg (e.g., dentro da faixa de 375 mg a 425 mg) e a quantidade de famotidina é cerca de 13 mg (e.g., dentro da faixa de 12 mg a 14 mg). Isto permite administração de 2.400 mg/dia de ibuprofeno e 80 mg/dia de famotidina com administração TID de dois tabletes. Em uma modalidade relacionada, a quantidade de ibuprofeno é cerca de 200 mg (e.g., dentro da faixa de 175 mg a 225 mg) e a quantidade de famotidina é cerca de 6,6 mg (e.g., dentro da faixa de 6 mg a 7 mg).

Em uma modalidade, as formas de dosagem unitária orais estão formuladas para liberarem uma dose diária de cerca de 1800 mg de ibuprofeno e cerca de 80 mg de famotidina com administração de três vezes por dia. Para muitas aplicações a quantidade de ibuprofeno é cerca de 600 mg (e.g., dentro da faixa de 550 mg a 650 mg) e a quantidade de famotidina é

cerca de 26,6 mg (e.g., dentro da faixa de 24 mg a 28 mg). Isto permite administração de 1.800 mg/dia de ibuprofeno e 80 mg/dia de famotidina com administração TID de um tablete. Em uma modalidade relacionada, a quantidade de ibuprofeno é cerca de 300 mg (e.g., dentro da faixa de 275 mg a 325 mg) e a quantidade de famotidina é cerca de 13 mg (e.g., dentro da faixa de 12 mg a 14 mg). Isto permite administração de 1.800 mg/dia de ibuprofeno e 80 mg/dia de famotidina com administração TID de dois tabletes.

Em outras modalidades mais ou menos API pode ser administrado. Por exemplo, em alguns casos a dose diária de ibuprofeno é maior do que 2.400 mg (e.g., 3.200 mg). Esta quantidade pode ser facilmente administrada como, por exemplo, três ou quatro tabletes por dia, particularmente usando uma formulação de ibuprofeno que pode ser transformada em tablets com pouco excipiente (e.g., BASF Ibuprofen DC 85<sup>TM</sup>). Se uma formulação que contém apenas o enantiômero-S ativo de ibuprofeno é usada, uma quantidade menor pode algumas vezes ser administrada (e.g., uma quantidade eficaz produz o mesmo efeito terapêutico que o de uma dose terapêutica da mistura racêmica).

Em certas modalidades a razão de ibuprofeno para famotidina nas formas de dosagem da invenção está dentro da faixa de 15:1 a 40:1, mais freqüentemente 20:1 a 40:1, e ainda mais freqüentemente 25:1 a 35:1. Em algumas modalidades a razão de ibuprofeno para famotidina nas formas de dosagem da invenção está dentro da faixa de 29:1 a 32:1, tal como 30:1 a 31:1. Em uma modalidade a razão de ibuprofeno para famotidina é cerca de 30:1. Quantidade exemplares de ibuprofeno e famotidina incluem  $800 \pm 10\%$  mg de ibuprofeno e  $26,6 \pm 10\%$  mg de famotidina;  $400 \pm 10\%$  mg de ibuprofeno e  $13,3 \pm 10\%$  mg de famotidina; e  $200 \pm 10\%$  mg de ibuprofeno e  $6,65 \pm 10\%$  mg de famotidina.

Em certas modalidades a razão de ibuprofeno para famotidina

nas formas de dosagem da invenção está dentro da faixa de range of 20:1 a 25:1, tal como 22:1 a 23:1. Em uma modalidade a razão de ibuprofeno para famotidina é cerca de 22.5:1. Quantidades exemplares de ibuprofeno e famotidina incluem  $600 \pm 10\%$  mg de ibuprofeno e  $26,6 \pm 10\%$  mg de famotidina.

Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem oral não contém um composto farmaceuticamente ativo (i.e., composto droga) diferente de ibuprofeno e famotidina. Em modalidades particulares a forma de dosagem oral não contém qualquer NSAID diferente de ibuprofeno e/ou não contém qualquer antagonista de receptor H<sub>2</sub>- diferente de famotidina. Em certas modalidades a quantidade de famotidina é diferente de 5 mg, diferente de 10 mg, diferente de 20 mg ou diferente de 40 mg por forma de dosagem.

#### ***Liberação Rápida de Famotidina e Ibuprofeno***

Em certas modalidades formas de dosagem orais da invenção estão formuladas de modo que ocorra (ou comece a ocorrer) a liberação de ambos APIs a cerca de o mesmo tempo. "A cerca de o mesmo tempo" significa que a liberação de um API começa dentro de 5 minutos do início da liberação do segundo API, algumas vezes com 4 minutos, algumas vezes dentro de 3 minutos, algumas vezes dentro de 2 minutos, e algumas vezes essencialmente simultaneamente. "A cerca de o mesmo tempo" também pode significar que a liberação de um API inicia antes de a liberação do segundo API estar completada. Isto é, a forma de dosagem não está planejada de modo que um dos APIs seja liberado significativamente mais tarde do que o outro API. Por exemplo, a camada barreira (descrita abaixo), se presente, não está planejada para significativamente retardar a liberação do API contido dentro dela. Combinações de excipientes (que podem incluir um ou mais de um aglutinante, um lubrificante, um diluente, um desintegrante, um agente de deslizamento e outros componentes) são selecionadas as que substancialmente retardam a liberação de um API. Veja e.g., HANDBOOK OF

PHARMACEUTICAL MANUFACTURING FORMULATIONS, 2004, Ed. Sarfaraz K Niazi, CRC Press; HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ADDITIVES, SECOND EDITION, 2002, compilado por Michael e Irene Ash, Synapse Books; e REMINGTON SCIENCE E PRACTICE OF PHARMACY, 2005, David B. Troy (Editor), Lippincott Williams & Wilkins.

Em algumas modalidades ambos a famotidina ou o ibuprofeno estão formulados para liberação imediata, e não para perfis de liberação comumente chamados de liberação retardada, liberação prolongada, ou liberação controlada. Por exemplo, em uma modalidade a forma de dosagem unitária está formulada de modo que famotidina e ibuprofeno são liberados rapidamente sob condições de pH neutro (e.g., uma solução aquosa a cerca de pH 6,8 to cerca de pH 7,4, e.g., pH 7,2). Neste contexto "rapidamente" significa que ambos APIs são significativamente liberados para dentro da solução dentro de 20 minutos sob condições de ensaio in vitro. Em algumas modalidades ambos APIs são significativamente liberados para dentro da solução dentro de 15 minutos sob condições de ensaio in vitro. Neste contexto, "significativamente liberado" significa que pelo menos cerca de 60% do peso do API na forma de dosagem unitária é dissolvido, preferivelmente pelo menos cerca de 75%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 80%, muitas vezes pelo menos 90%, e algumas vezes pelo menos cerca de 95%. Em uma modalidade, ambos famotidina e ibuprofeno são pelo menos 95% liberados em 30 minutos.

Velocidades de dissolução podem ser determinadas usando métodos conhecidos. Geralmente um ensaio de dissolução in vitro é realizado pelo posicionamento da(s) forma(s) de dosagem unitária de famotidina-ibuprofeno (e.g., tablete(s)) em um volume conhecido de meio de dissolução em um recipiente com um dispositivo agitador adequado. Amostras do meio são removidas em vários tempos e analisadas para substância ativa dissolvida para determinar a velocidade de dissolução. Dissolução pode ser medida

como descrito para ibuprofeno na USP ou, alternativamente, como descrito para famotidina na USP. Esta abordagem é ilustrada em Exemplo 6. Resumidamente, a forma de dosagem unitária (e.g., tablete) é posicionada em um vaso de aparelho II de dissolução (Pás) da United States Pharmacopeia contendo 900 ml de meio de dissolução a 37°C. A velocidade da pá é 50 RPM. Medições independentes são feitas para pelo menos três (3) tabletes. Em um ensaio in vitro adequada, dissolução é medida usando um meio de dissolução neutro tal como tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 7.2 ("condições neutras") geralmente como descrito em Exemplo 6, abaixo.

10 ***Liberação Substancial de Famotidina e Ibuprofeno Sob Condições de pH Baixo***

Em uma modalidade a forma de dosagem unitária está formulada de modo que famotidina e ibuprofeno são ambos liberados rapidamente sob condições de pH baixo. Liberação sob condições de pH baixo é medida usando o ensaio descrito acima e em Exemplo 6, mas usando tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 4,5 como um meio de dissolução. Como usado neste contexto, os APIs são liberados rapidamente em pH baixo quando uma quantidade substancial de ambos APIs é liberada para dentro da solução dentro de 60 minutos sob condições de pH baixo. Em algumas modalidades, uma quantidade substancial de ambos APIs é liberada para dentro da solução dentro de 40 minutos sob condições de pH baixo. Em algumas modalidades, uma quantidade substancial de ambos APIs é liberada para dentro da solução dentro de 20 minutos sob condições de pH baixo. Em algumas modalidades, uma quantidade substancial de ambos APIs é liberada para dentro da solução dentro de 10 minutos sob condições de pH baixo. Neste contexto, uma "quantidade substancial" significa pelo menos 15%, preferivelmente pelo menos 20%, e muito mais preferivelmente pelo menos 25% de ibuprofeno é dissolvida e pelo menos 80%, preferivelmente pelo menos 85%, e muito mais preferivelmente pelo menos 90% de famotidina é

dissolvida.

### ***Proteção Gástrica***

Como ilustrado em Exemplos 1 e 2, administração TID a um indivíduo de famotidina resulta em um pH intragástrico que está elevado (em magnitude e/ou duração), em média, em relação ao pH intragástrico resultante de administração BID convencional de famotidina, resultando em proteção gástrica melhor. Como aqui usado administração de uma composição farmacêutica ou de composições farmacêuticas "proporciona proteção gástrica melhor" comparada com administração de uma composição de referência ou de composições de referência quando administração da composição farmacêutica mantêm o pH estomacal em um nível mais baixo. Agora tem sido descoberto que administração TID de famotidina proporciona proteção gástrica melhor do que administração BID convencional de mesma dosagem diária de droga.

pH intragástrico pode ser determinado por métodos conhecidos da arte usando, por exemplo, uma sonda de pH nasogástrica. Uma sonda útil é o Digitrapper<sup>TM</sup> pH 400 ambulatory pH recorder de Medtronic Functional Diagnostics (Shoreview, MN). Tipicamente pH é medido várias vezes por minuto (e.g., o Digitrapper<sup>TM</sup> pH 400 realiza medições em uma freqüência de 1/4 Hz) e o pH médio durante um período de 24 horas é calculado. Medições podem ser calculadas para períodos específicos (e.g., em pé, dormindo, pós-prandial, etc.). Medições podem ser feitas após o indivíduo ter recebido o regime de dosagem apropriado por 1, 2 ou 3 dias ou mais longo do que 3 dias, tal como após várias semanas de uso.

Um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno e recebendo terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina terá proteção gástrica maior quando uma dose unitária contendo famotidina (ou contendo uma combinação de famotidina mais ibuprofeno) é administrada TID. Similarmente, em um grupo de indivíduos tratados no qual respostas são um

pouco variáveis, um indivíduo pode ter uma possibilidade reduzida de dano gástrico (e.g., exposição ao pH baixo) quando uma forma de dosagem unitária de ibuprofeno-famotidina é administrada TID. O indivíduo (ou indivíduos em um grupo) pode em alguns casos ter características compartilhadas. Em geral o indivíduo ou indivíduos (daqui em diante, "indivíduo") é um adulto (mais de 18 anos de idade). Em uma modalidade o indivíduo é macho. Em uma modalidade o indivíduo é fêmea. Em uma modalidade o indivíduo tem uma idade dentro da faixa de 19-42 anos. Em várias modalidades o indivíduo pode ter uma idade em anos dentro da faixa de 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 5 45-55, 50-60, 55-65, 60-70 ou ser mais velho do que 70 anos de idade. Em uma modalidade o indivíduo tem um peso normal (i.e., um Índice de Massa Corporal de 20-25). Em uma modalidade o indivíduo não tem um peso corporal normal (i.e., BMI < 20 ou BMI >25).

10

15

Proteção gástrica pode ser medida em um único indivíduo ou em um grupo de indivíduos (uma "população de pacientes"). Medidas podem ser feitas em um grupo específico de indivíduos para medir proteção gástrica (e.g., para determinar o pH gástrico médio) e a média da medição de proteção gástrica (e.g., tempo com pH gástrico >4; pH médio durante um período de 24 horas, etc.) é determinada. Em uma modalidade os indivíduos no grupo são machos. Em uma modalidade os indivíduos no grupo são fêmeas. Em uma modalidade o grupo inclui ambos indivíduos machos e fêmeas. Em uma modalidade o grupo inclui ambos indivíduos sob tratamento para RA. Em várias modalidades os indivíduos no grupo podem ter uma idade em anos dentro da faixa de 19-42, 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 45-55, 50- 60, 20 55-65, 60-70 ou serem mais velhos do que 70 anos de idade. Em uma modalidade os indivíduos no grupo têm um peso normal (i.e., um Índice de Massa Corporal de 20-25). Em outra modalidade, uma população de pacientes é um grupo de pacientes que estão sob o cuidado do mesmo médico ou proporcionador de cuidado da saúde ou recebem tratamento na mesma 25

unidade de cuidado da saúde ou obtêm agentes terapêuticos na mesma farmácia.

#### ***9.4.1 Fração de Ciclo de Dosagem de 24 Horas com pH Acima de um Valor Especificado***

Uma medição da proteção gástrica é a fração de um ciclo de dosagem de 24 horas durante as quais a quantidade de tempo que o pH é mantido acima de um valor indicado (e.g., pH 2,5, pH 3,0, pH 3,5, pH 4,0, ou pH 4,5). Por exemplo, proteção gástrica melhor pode ser caracterizada como pH acima do valor indicado por mais tempo em um ciclo de dosagem de 24 horas do que a administração da(s) composição(ões) de referência. Administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) manterá pH gástrico de 2,5 ou maior por pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14, pelo menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. Em uma modalidade, administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) manterá um pH gástrico de 3,0 ou maior por pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14, pelo menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. Em uma modalidade, administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) manterá um pH gástrico de 3,5 ou maior por pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14,

pelo menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. Em uma modalidade, administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) manterá um pH gástrico de 4,0 ou maior por pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14, pelo menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. Administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) manterá pH gástrico de 4,5 ou maior por pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, pelo menos 10, pelo menos 11, pelo menos 12, pelo menos 13, pelo menos 14, pelo menos 15, pelo menos 16, pelo menos 17, pelo menos 18, pelo menos 19, pelo menos 20, pelo menos 21, pelo menos 22, ou pelo menos 23 horas de um ciclo de dosagem de 24 horas. Em uma modalidade a presente invenção, administração TID de famotidina (ou, alternativamente administração TID de uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) resulta em um pH gástrico acima de um valor especificado (e.g., pelo menos 2,5, pelo menos 3,0, pelo menos 3,5, pelo menos 4,0 ou pelo menos 4,5) por mais tempo em um ciclo de dosagem de 24 horas do que administração BID de mesma dose diária de famotidina (ou, alternativamente a administração BID de mesma dose diária de famotidina e administração TID de mesma dose diária de ibuprofeno) onde a diferença é (em minutos) pelo menos 10, pelo menos 20, pelo menos 30, pelo menos 40, ou pelo menos 50, pelo menos 60, pelo menos 120, pelo menos 180, pelo menos 240, pelo menos 300 ou mais.

#### ***9.4.2 pH Gástrico Sustentado Mínimo***

Outra medição de proteção gástrica é o pH gástrico sustentado mínimo durante um ciclo de dosagem de 24 horas. "pH sustentado" refere-se a um pH gástrico (ou faixa de pH) sustentado por pelo menos 10 minutos. Proteção gástrica melhor pode ser caracterizada como um pH sustentado mínimo mais alto quando medido durante um período de dosagem de 24 horas. Em uma modalidade a presente invenção, administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) resulta em um pH sustentado mínimo de pelo menos 2,0, preferivelmente pelo menos 2,3, mais preferivelmente pelo menos 2,5, e algumas vezes pelo menos 3,0. Em uma modalidade a presente invenção, administração TID de famotidina (ou, alternativamente administração TID uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) resulta em um pH sustentado mínimo que é maior do que o da administração BID de mesma dose diária de famotidina (ou, alternativamente a administração BID de mesma dose diária de famotidina e administração TID de mesma dose diária de ibuprofeno) onde a diferença em pH é pelo menos 0,2, pelo menos 0,4, pelo menos 0,5, pelo menos 0,6, ou pelo menos 0,7 unidade de pH.

#### **9.4.3 pH Gástrico Médio**

Outra medição de proteção gástrica é o pH gástrico médio durante um ciclo de dosagem de 24 horas. Proteção gástrica melhor pode ser caracterizada como um pH gástrico médio mais alto durante um período de dosagem de 24 horas. Em uma modalidade a presente invenção, administração TID de famotidina (ou, alternativamente uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) resulta em um pH gástrico médio de pelo menos 2,5, pelo menos 2,6, pelo menos 2,7, pelo menos 2,8, pelo menos 2,9, pelo menos 3,0, pelo menos 3,1, pelo menos 3,2, pelo menos 3,3, pelo menos 3,4, pelo menos 3,5, pelo menos 3,6, pelo menos 3,7, pelo menos 3,8, pelo menos 3,9, pelo menos 4,0, pelo menos 4,1,

pelo menos 4,2, pelo menos 4,3, pelo menos 4,4, pelo menos 4,5, pelo menos 4,6, pelo menos 4,7, pelo menos 4,8, pelo menos 4,9, pelo menos 5,0, pelo menos 5,1, pelo menos 5,2, pelo menos 5,3, pelo menos 5,4, pelo menos 5,5, pelo menos 5,6, pelo menos 5,7, pelo menos 5,8, pelo menos 5,9, pelo menos 6,0, pelo menos 6,1, pelo menos 6,2, pelo menos 6,3 ou pelo menos 6,4.

Em uma modalidade a presente invenção, administração TID de famotidina (ou, alternativamente administração TID uma forma de dosagem unitária da invenção contendo famotidina e ibuprofeno) resulta em um pH gástrico médio que é maior do que o da administração BID de mesma dose diária de famotidina (ou, alternativamente a administração BID de mesma dose diária de famotidina e administração TID de mesma dose diária de ibuprofeno) onde a diferença em pH é pelo menos 0,2, pelo menos 0,3, pelo menos 0,4, pelo menos 0,6, pelo menos 0,7 ou pelo menos 0,8 unidade de pH.

Para ilustração, administração TID de uma forma de dosagem unitária contendo 800 mg de ibuprofeno e 26,6 mg de famotidina proporcionaria proteção gástrica superior do que proporciona a administração TID de uma forma de dosagem unitária contendo 800 mg de ibuprofeno e administração BID de uma forma de dosagem unitária contendo 40 mg de famotidina.

### ***9.5 Variabilidade de Paciente-para-Paciente Reduzida***

Como mostrado em Exemplo 2, variabilidade interpaciente em pH gástrico foi significativamente reduzida quando indivíduos receberam 80 mg/dia de famotidina como três doses de 26,7 mg (administração TID) comparadas com duas doses de 40 mg (administração BID).

É sabido que pode haver variabilidade de paciente-para-paciente considerável nos efeitos de drogas ou combinação de drogas administradas a uma população de paciente. Esta variabilidade interpaciente complica o tratamento de muitos distúrbios, e identificação de métodos para

reduzir efeitos colaterais (toxicidade) e maximizar efetividade em uma população diversa é desafiadora. No caso de indivíduos recebendo tratamento com ibuprofeno e famotidina em combinação, a variação interpaciente significa que alguns pacientes têm suscetibilidade aumentada aos efeitos colaterais resultantes de pH gástrico baixo. Métodos que reduzem a variabilidade interpaciente devem portanto reduzir a incidência de efeitos colaterais na população tratada. Isto é, reduzir a variabilidade interpacientes em um grupo reduz o risco de que qualquer indivíduo particular no grupo experimentará pH gástrico prejudicial.

Em um aspecto, a presente invenção proporciona um método para reduzir variabilidade interpaciente com respeito ao pH gástrico em uma população de pacientes recebendo um tratamento de combinação de ibuprofeno-famotidina, pela administração de uma forma de dosagem oral contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, onde forma de dosagem oral é administrada três vezes por dia (TID). Em uma modalidade a população de pacientes na qual variabilidade interpaciente é reduzida compreende todos os pacientes em necessidade de ou recebendo terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina. Neste contexto, "terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina" refere-se à administração de ibuprofeno e famotidina como parte do mesmo curso de tratamento que, como observado acima, geralmente envolve administração TID de ibuprofeno e administração BID de famotidina. Em outras modalidades a população de pacientes na qual variabilidade interpaciente é reduzida compreende uma subpopulação de pacientes em necessidade de ou recebendo terapia de combinação de ibuprofeno-famotidina tal como indivíduos tendo um Índice de Massa Corporal dentro da faixa de 20-25 e/ou tendo uma idade em anos dentro da faixa de 19-42, 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 45-55, 50-60, 55-65, ou 60-70.

As reduções observadas em variabilidade interpaciente proporciona benefícios clínicos importantes. Estes benefícios clínicos importantes incluem menos pacientes que experimentam um pH médio diário abaixo de 2,5. Acredita-se que pacientes experimentando um pH médio abaixo de 2,5 estão sob um risco mais alto para ulceração induzida por ácido gástrico quando tratados com dosagem TID comparado com dosagem BID. Notavelmente, como discutido em Exemplo 2, infra, em um estudo clínico um pH gástrico médio de 24 horas ficou abaixo de 2,5 para três pacientes quando recebendo famotidina em um planejamento BID, mas para nenhuns pacientes quando recebendo famotidina em um planejamento TID.

#### ***10.0 Formas de Dosagem Unitária Exemplares***

Formas de dosagem orais da invenção podem ter uma variedade de projetos, desde que o ibuprofeno e a famotidina estejam em compartimentos separados da forma de dosagem oral.

Em algumas modalidades, os compartimentos de ibuprofeno e de famotidina estão separados por uma camada barreira. Em algumas modalidades, a invenção proporciona uma forma de dosagem oral sólida com uma primeira porção compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma segunda porção compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina, onde a porção de ibuprofeno completamente circunda a porção de famotidina ou a porção de famotidina completamente circunda a porção de ibuprofeno; e uma camada barreira está posicionada entre as duas porções.

O teor de API das formas de dose unitária é selecionada de modo que a administração TID libere uma dose terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma dose terapeuticamente eficaz de famotidina. Preferivelmente a forma de dosagem oral compreende ibuprofeno e famotidina nas quantidades e nas razões aqui descritas.

De acordo com a invenção, famotidina e ibuprofeno são

liberados rapidamente, como descrito acima. Será reconhecido, portanto, que neste aspecto da invenção a dosagem nem os APIs individualmente estão entericamente revestidos ou formulados para liberação prolongada ou retardada. Os tabletes estão formulados de modo que eles se desintegrem dentro de estômago após terem sido engolidos e não se desintegrem dentro da boca ou da garganta durante o processo normal de administração oral. Outras propriedades de formas de dosagem orais da invenção serão evidentes para o leitor.

Com estas propriedades em mente, formas de dosagem orais exemplares são descritas abaixo, para ilustração e não para limitação. Será entendido que muitas outras formas podem ser feitas por uma pessoa experiente na arte orientadas por esta descrição, e que informação relacionada com uma forma de dosagem abaixo (e.g., uma descrição de excipientes) pode ser usada em conexão com outras formas.

### 15    **10.1 Forma de Dosagem Oral Exemplar I**

Em uma versão, a forma de dosagem oral compreende um núcleo de ibuprofeno ("núcleo"), uma camada circundante contendo famotidina ("camada de famotidina") e uma camada barreira interposta entre o núcleo e a camada de famotidina. Em uma modalidade revestimento de famotidina inteiramente circunda o núcleo de ibuprofeno. Opcionalmente o tablete está revestido com uma ou mais camadas de sobre-revestimento, por exemplo, para melhorar a aparência, o gosto, a capacidade de engolir, ou por outras razões. Métodos para formulação e manufatura de formas de dose unitária farmacêuticas são conhecidos na arte, veja, e.g., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING FORMULATIONS, 2004, Ed. Sarfaraz K Niazi, CRC Press; HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ADDITIVES, SECOND EDITION, 2002, compilado por Michael e Irene Ash, Synapse Books; e REMINGTON SCIENCE E PRACTICE OF PHARMACY, 2005, David B. Troy (Editor), Lippincott Williams & Wilkins.

Uma pessoa ordinariamente experiente na arte orientada por esta descrição será capaz de preparar uma variedade de formas de dosagem unitária orais.

#### ***10.1.1 O Núcleo de Ibuprofeno de Forma de Dosagem Oral Exemplar I***

O núcleo de ibuprofeno pode variar em forma e pode ser, por exemplo, redondo, ovóide, oblongo, cilíndrico (e.g., discóide) ou qualquer outra forma geométrica adequada, por exemplo retilínea. Preferivelmente o tablete tem uma forma ovóide ou discóide como um disco achulado, ovóide ou torpedo. As bordas dos tabletes podem estar chanfradas ou arredondadas. O tablete também pode ser sulcados, gravados em relevo ou entalhados. Em uma modalidade, o núcleo não possui um orifício interno se estendendo por toda ou parte através da pílula. Por exemplo, em uma modalidade o núcleo não está moldado como um copo ou rosquinha.

O tablete da invenção compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de API ibuprofeno. Esta está normalmente dentro da faixa de 50 mg a 1.000 mg. Para muitas aplicações a quantidade de ibuprofeno é cerca de 800 mg (e.g., dentro da faixa de 750 mg a 850 mg, ou dentro da faixa de 775-825 mg) que permite administração de 2.400 mg/dia com administração TID de um tablete, ou a quantidade de ibuprofeno é cerca de 400 mg (e.g., dentro da faixa de 375 mg a 425 mg) que permite administração de 2.400 mg/dia com administração TID de dois tabletes. Em adição ao ibuprofeno o núcleo pode conter excipientes tais como um ou mais disintegrantes, aglutinantes, agente de deslizamentos, ou lubrificantes. Por exemplo, o núcleo pode conter lactose (e.g., lactose mono-hidratada); dióxido de silício coloidal; croscarmelose sódica; hidróxi-propil-metil-celulose; celulose microcristalina silicificada e/ou estearato de magnésio. Em uma modalidade núcleo de ibuprofeno compreende ibuprofeno, 20-30% (p/p) de lactose mono-hidratada; 0,1 a 2% de dióxido de silício coloidal; 3-7% de croscarmelose sódica; 1-3% de hidróxi-propil-metil-celulose; 2-6% de celulose microcristalina silicificada (e.g., Prosolv SMCC 90) e 0,1-2% de

estearato de magnésio. Em algumas modalidades, o núcleo não contém um lubrificante.

Em uma modalidade, o núcleo compreende Ibuprofen DC 85 (BASF) que compreende 85% de API, ou uma formulação de ibuprofeno similar diretamente compressível descrita em WO 2007/042445 (i.e., uma formulação de ibuprofeno compreendendo 50 a 99 % em peso de ibuprofeno cristalino, 1 a 15 % de um adjuvante elevadamente dispersável tendo uma superfície mínima de 100 m<sup>2</sup>/g, sendo que pelo menos 50% da superfície dos cristais de ibuprofeno está revestida com o adjuvante elevadamente dispersável, e 0 a 40% de outros adjuvantes. Formulações exemplares usando Ibuprofen DC 85, para ilustração e não limitação, incluem:

1) Ibuprofen DC 85 (88,24% p/p); celulose microcristalina (7,76%); sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada (3,00%); sílica (0,05%); e estearato de magnésio (0,50%);

2) Ibuprofen DC 85 (88,24% p/p); amido de milho (7,76%); sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada (3,00%); sílica (0,05%) e estearato de magnésio (0,50%);

3) Ibuprofen DC 85 (88,24% p/p); lactose (7,76%); sódio-carbóxi-metil-celulose reticulada (3,00%); sílica (0,05%) e estearato de magnésio (0,50%).

O núcleo pode ser formado usando técnicas conhecidas da arte incluindo granulação úmida, granulação seca, compressão direta ou qualquer outro processo farmaceuticamente aceitável. A quantidade apropriada da formulação de ibuprofeno (i.e., a quantidade contendo a dose unitária de API) pode ser prensada por compressão em núcleos individuais. Alternativamente, o núcleo pode ser formado por moldagem.

Em uma modalidade, a porção de núcleo é pelo menos 50% em peso de ibuprofeno, preferivelmente pelo menos 60%, e mais preferivelmente pelo menos 70%, e ainda mais preferivelmente pelo menos

80% de ibuprofeno.

#### ***10.1.2 A Camada Barreira de Forma de Dosagem Oral Exemplar I***

A camada barreira pode ser composta de qualquer um de uma variedade de materiais que (1) separam o núcleo e a camada de famotidina e  
5 (2) rapidamente se desintegram em um ambiente aquoso (e.g., gástrico) de modo que o ibuprofeno seja rapidamente liberado.

A camada barreira pode compreender cargas, aglutinantes, disintegrantes, lubrificantes, agentes de deslizamento, e semelhante, como conhecido na arte. Cargas adequadas para uso na preparação de uma camada barreira, ou uma sua porção, por compressão incluem carboidratos compressíveis solúveis em água tais como açúcares, que incluem dextrose, sacarose, maltose, e lactose, alcoóis de açúcar, que incluem manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, hidrolisados de amido, que incluem dextrinas, e maltodextrinas.

Em uma modalidade, os núcleos de ibuprofeno estão revestidos com Opadry II<sup>TM</sup> white (Colorcon Y-22-7719) de acordo com as instruções do fabricante em um ganho de peso de 1,5-2,0% p/p. Outros materiais de camada barreira conhecidos incluem ftalato de hidróxi-propil-metil-celulose, poli(ftalato acetato de vinila), e ftalato acetato de celulose. Em uma modalidade, a formulação de camada de barreira conterá pelo menos um polímero de camada de revestimento e um solvente de revestimento (preferivelmente água) usada para processamento e removido por secagem. O polímero de camada de revestimento pode ser hidróxi-propil-metil-celulose, poli(vinil-álcool) (PVA), etil-celulose, polímeros metacrílicos ou hidróxi-propil-celulose. Um plastificante (e.g., triacetina, ftalato de dietila, sebacato de tributila ou poli(etileno-glicol)) também podem ser incluídos. A camada de revestimento pode incluir um antiaderente ou agente de deslizamento (e.g., talco, sílica vaporizada ou estearato de magnésio) e colorantes tais como dióxido de titânio, colorantes baseados em óxido de ferro ou outros.

A espessura da camada barreira pode variar sobre uma faixa ampla, mas está geralmente dentro da faixa de 20 a 3.000 mícrons, tal como da ordem de cerca de 25 a 250 mícrons. Preferivelmente a camada barreira retarda a liberação de API em menos de 5 minutos, preferivelmente menos de 5 minutos e mais preferivelmente em menos de 3 minutos.

A camada barreira pode ser formada por qualquer método, incluindo compressão, moldagem, imersão, ou revestimento por pulverização.

#### ***10.1.3 A Camada de Famotidina de Forma de Dosagem Oral Exemplar I***

A camada de famotidina é aplicada sobre o revestimento barreira. A camada de famotidina pode ser aplicada por compressão, revestimento por pulverização, ou outros métodos. Em uma modalidade preferida, a camada de famotidina é aplicada por revestimento por pulverização de uma formulação contendo famotidina e excipientes tais como polímeros, plastificantes, e semelhante. Em um exemplo, famotidina é combinada com Opadry II (Colorcon) e revestida por pulverização sobre o núcleo de ibuprofeno ou a camada barreira.

A forma de dosagem da invenção compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de API famotidina. Para muitas aplicações a quantidade de famotidina é cerca de 26,6 mg (e.g., dentro da faixa de 24 mg a 28 mg) que permite administração de 80 mg/dia com administração TID de um tablete, ou a quantidade de famotidina é cerca de 13 mg (e.g., dentro da faixa de 12 mg a 14 mg) que permite administração de 80 mg/dia com administração TID de dois tabletes.

#### ***10.1.4 Camadas de Sobre-revestimento de Forma de Dosagem Oral Exemplar I***

Em algumas modalidades, os tabletes estão revestidos para administração oral, para tornar o tablete mais fácil para engolir, para mascarar o gosto, por razões cosméticas, ou por outras razões. Revestimento de tabletes e cápsulas pequenas é bem conhecido na arte. Sistemas de revestimento são

tipicamente misturas de polímeros, plastificantes, agentes colorantes e outros excipientes, que podem ser agitados em água ou um solvente orgânico para produzir uma dispersão para o revestimento filmico de formas de dosagem orais sólidas tais como tabletes.

5                   Normalmente um filme prontamente solúvel é usado. Materiais que podem ser usados para filmes prontamente solúveis incluem derivados de celulose (tal como hidróxi-propil-metil-celulose) ou copolímeros de metacrilato de amino-alquila (e.g. Eudragit<sup>TM</sup>E). Camadas de revestimento adequadas, para ilustração e não limitação, incluem Kollicoat® IR (um 10 copolímero enxertado de poli(vinil-álcool)- poli(etileno-glicol)) e Kollicoat IR White® ambos fabricados pela BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemanha).

### ***10.2 Forma de Dosagem Oral Exemplar II***

Em uma versão, a forma de dosagem oral compreende muitas 15 partículas pequenas de ibuprofeno, cada uma revestida com uma camada barreira, com as partículas situadas em uma matriz ou meio contendo famotidina. As camada barreira podem ser preparadas como descrito acima (e.g., usando Kollicoat<sup>TM</sup>, Opadry<sup>TM</sup> ou materiais similares). Nesta versão as partículas podem ter uma variedade de tamanhos, variando de um tamanho 20 médio ou mediano de 200 mícrons a 2.000 mícrons ou mais. Por exemplo, e não para limitação, o tamanho médio pode estar dentro da faixa de 200-1.500, 600-700, 700-800, 800- 900, 900-1.000, 1.100-1.200, 1.200-1.300, 1.300- 1.400, 1.400-1.500, 1.500-1.600, 1.600-1.700, 1.700-1.800, 1.800-1.900, 25 1.900-2.000 mícrons ou mais. Em uma modalidade pelo menos 80%, e mais muitas vezes pelo menos 90% de as partículas estão em uma faixa de tamanho de 350-800 mícrons. Em algumas modalidades uma mistura de tamanhos de partícula é usada. As partículas de ibuprofeno podem estar contidas dentro de ou distribuídas em uma matriz contendo famotidina. A matriz pode incluir aglutinantes, lubrificantes, diluentes, disintegrantes, e outros componentes

conhecidos na arte. Como usado neste contexto, o termo "matriz" não conota qualquer estrutura específica.

Em uma versão, as partículas de ibuprofeno podem estar contidas dentro de uma cápsula que também contém famotidina e excipientes ou veículos adequados.

### **10.3 Forma de Dosagem Oral Exemplar III**

Em uma versão, a forma de dosagem oral compreende muitas partículas pequenas de famotidina revestidas com uma camada barreira e situadas em uma matriz contendo ibuprofeno. As camadas barreira podem ser preparadas como descrito acima (e.g., usando Opadry ou materiais similares).

Em certas versões, as partículas podem ter uma variedade de tamanhos, variando de um tamanho médio ou mediano de 100 micrões a 2.000 micrões ou mais. Por exemplo, e não para limitação, as partículas podem estar dentro da faixa de 200-800, 200-600, 200-400, 350-800, ou 350-600. Em algumas modalidades uma mistura de tamanhos de partícula é usada. A matriz ou o tablete pode incluir aglutinantes, lubrificantes, diluentes, disintegrantes, e outros componentes conhecidos na arte. Em uma modalidade a matriz consiste primariamente de ibuprofeno. Em uma modalidade o ibuprofeno é Ibuprofen DC 85<sup>TM</sup> (BASF). Em uma versão, as partículas de a famotidina podem estar contidas em uma cápsula que também contém ibuprofeno e excipientes ou veículos adequados.

Em uma versão, a forma de dosagem unitária compreende partículas de famotidina revestidas misturadas com ibuprofeno (que pode ser Ibuprofen DC 85<sup>TM</sup>) e comprimida em tabletes. Em uma abordagem as partículas de famotidina revestidas são preparadas por granulação por pulverização de famotidina para cima de partículas veículo, revestindo o grânulo resultante com uma camada barreira, e opcionalmente uma outra camada protetora.

Em certas modalidades, as partículas veículo podem ser um

material inerte tal como celulose microcristalina (grau fino; e.g., Avicel PH101 [FMC Corp.]), ou semelhante. A famotidina pode ser granulada por pulverização para cima de partículas veículo em qualquer maneira adequada, e.g., em um processador de leito fluidizado, usando uma solução de famotidina, um formador de filme opcional, um agente antiestático opcional, e outros diluentes e excipientes opcionais. Por exemplo, Opadry II® ou materiais similares, e.g., tais como aqueles descritos em Patente U.S. de Número 4.802.924, aqui incorporada como referência, podem ser usados como um formador de filme, e talco ou material inerte similar pode ser usado como um agente antiestático. Por meio de exemplo não-limitante, a mistura de famotidina pode compreender cerca de 75% de agente ativo, cerca de 20% de formador de filme, e cerca de 5% de agente antiestático, em peso.

A mistura de pulverização de famotidina é revestida sobre o material inerte até que a quantidade desejada de famotidina seja adicionada, tal como um ganho de peso por partícula ou em uma base de batelada de 20% a 200%. Por exemplo, as 1,25 partes de mistura de famotidina podem ser pulverizadas sobre 1 parte de celulose microcristalina para um ganho de peso de cerca de 90% a 110% (i.e., cerca de 100%).

Uma camada barreira pode ser aplicada sobre os grânulos revestidos com famotidina. De novo, a camada barreira das partículas de famotidina pode ser preparada como descrito acima (e.g., usando Opadry®, Kollicoat®, ou materiais similares). Em certas modalidades, a camada barreira pode ser aplicada para um ganho de peso de cerca de 5 - 50% por partícula ou uma base de batelada, e.g., um ganho de peso de 20%.

Em certas modalidades, o revestimento protetor polimérico opcional pode ser aplicado para um ganho de peso de cerca de a 5%, 10%, 20%, ou maior do que 20% por partícula em uma base de batelada, dependendo do grau desejado de propriedades de compressibilidade / elásticas.

Os grânulos de famotidina resultantes são preferivelmente suficientemente grandes para manuseio conveniente e para maximizar a uniformidade de teor das formas de dose unitária resultantes. Em algumas modalidades os grânulos de famotidina estão na faixa de tamanho de 100 5 mícrons a 1.000 mícrons, tal como dentro da faixa de 350-800 mícrons. Tamanho de partícula é normalmente determinado baseado na capacidade das partículas de passarem através de uma abertura (e.g., usando uma série de peneiras US, ou malha equivalente Tyler). Em uma modalidade pelo menos cerca de 80%, e normalmente pelo menos 90%, das partículas de famotidina 10 estão na faixa de tamanho de menor do que 800 mícrons, e.g., 350-800 mícrons.

Tamanho de partícula pode ser determinado por microscopia, difração de laser, espalhamento de luz dinâmico (DLS), análise por peneiras, ou outros métodos. Em uma modalidade preferida tamanho de partícula é 15 determinado por análise por peneiras. Métodos de análise por peneiras são rotineiras na arte. Por exemplo, análise por peneira pode ser realizada usando uma peneira separadora sônica ATM. O equipamento pode ser ajustado para operar por 10 minutos com peneiração e pulso em amplitude #6. Peneiras podem ser empilhadas na seguinte ordem: malha #20 (850 mícrons), malha 20 #20 (420 mícrons), malha #60 (250 mícrons), malha #120 (125 mícrons), malha #325 (45 mícrons), e recipiente coletor de finos (<45 mícrons). Amostras são corridas em duplicata e o percentual retido gerado reflete a média das duas medições.

As partículas de famotidina podem ser então misturadas com 25 grânulos de ibuprofeno e comprimidas em tabletes em qualquer método adequado conhecido na arte. Opcionalmente um lubrificante, tal como estearato de magnésio, pode ser adicionado na mistura de ibuprofeno-famotidina antes da etapa de compressão.

Em uma versão o ibuprofeno está na forma de grânulos com

um tamanho de partícula médio abaixo de 100 mícrons (e.g., 25, 38, 50, ou 90 mícrons). Preparações de ibuprofeno adequadas estão disponíveis na BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemanha. Em uma versão o ibuprofeno está na forma de uma preparação de agente ativo contendo ibuprofeno como descrita na publicação de Patente US 20030045580 (cedida à BASF A.G.). Em uma versão o ibuprofeno está na forma de uma preparação de ibuprofeno como descrita na publicação de Patente US 20050003000 (cedida à BASF A.G.). Em uma versão, a forma de dosagem unitária contém grânulos de famotidina revestidos, ibuprofeno e excipientes. Excipientes podem incluir 5 aglutinantes (e.g., SMCC), lubrificantes (e.g., estearato de magnésio), diluentes, disintegrantes (e.g., croscarmelose), revestimentos, componentes de camada barreira, agente de deslizamentos (e.g., dióxido de silício coloidal). Em uma versão um tensoativo não-iônico tendo um balanço hidrofilico-lipofílico (HLB) de pelo menos 9 está incluído no produto (veja, e.g., Patente 10 U.S. de Número 6.251.945).

Em uma versão o ibuprofeno está na forma de produto DC 85 (BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemanha). DC 85 compreende ibuprofeno (>80%), sílica, croscarmelose sódica e celulose e é fornecido na forma de grânulos com um tamanho médio de cerca de 700 mícrons (> 90% dentro da faixa de 300-1.400 mícrons). Opcionalmente é usado DC 85 que tem uma distribuição de tamanhos similar àquela dos grânulos de famotidina (e.g., pelo menos cerca de 80%, algumas vezes pelo menos 90%, e algumas vezes pelo menos 95% das partículas de DC 85 estão na faixa de tamanho de 20 350-800 mícrons em uma modalidade na qual a maioria das partículas de famotidina está daquela faixa de tamanho). Partículas de Ibuprofen DC-85 de 25 tamanho desejado podem ser obtidas por moagem.

Em uma versão, a forma de dosagem unitária contém grânulos de famotidina revestidos, Ibuprofen CD85 e um lubrificante tal como estearato de magnésio.

Um revestimento final (e.g., Opadry®, Opadry II®, Kollicoat® ou materiais similares) pode ser aplicado usando, e.g., um Accella Coata de 1,2 metros de acordo com as instruções do fabricante, como geralmente reconhecido por aquelas pessoas experientes na arte.

5    **10.4 Forma de Dosagem Oral Exemplar IV**

Em uma versão, a forma de dosagem oral compreende muitas partículas pequenas de ibuprofeno, cada uma revestida com uma camada barreira, e muitas partículas pequenas de famotidina cada uma revestida com uma camada barreira e situadas em uma matriz contendo ibuprofeno. As 10 camadas barreira podem ser iguais ou diferentes. Os dois tipos de partículas podem estar contidos em uma matriz ou meio para dar forma à dosagem unitária (e.g., tablete).

Em uma versão, as partículas de ibuprofeno e as partículas de famotidina estão contidas em uma cápsula, opcionalmente com excipientes ou 15 veículos.

**10. 5 Forma de Dosagem Oral Exemplar V**

Em uma versão, a forma de dosagem oral compreende famotidina e ibuprofeno em um tablete de bicamada, com famotidina mais excipiente em uma camada e ibuprofeno mais excipiente na segunda camada. 20 Normalmente as duas camadas estão separadas por uma camada barreira. Normalmente um sobre-revestimento também está presente.

**10.6 Método de Manufatura Exemplar de uma Modalidade de Forma de Dosagem Oral I**

Está dentro da capacidade de uma pessoa ordinariamente 25 experiente na arte, orientada pela presente descrição com referência à literatura farmacêutica, a preparação e a manufatura de formas de dosagem unitárias da invenção.

Por exemplo, para ilustração e não para limitação, em uma abordagem uma forma de dosagem oral de Forma 1 (acima) usa granulação

úmida. Uma mistura seca contendo ibuprofeno, um aglutinante ou aglutinantes (e.g., lactose mono-hidratada, hidróxi-propil-metil-celulose), desintegrante (e.g., croscarmelose sódica) e agente de deslizamento (e.g., dióxido de silício coloidal) é preparada. Uma solução aquosa contendo um aglutinante (e.g., hidróxi-propil-metil-celulose) é misturada com a mistura seca. O material úmido resultante é moído e seco para formar grânulos. Os grânulos são misturados com aglutinante (e.g., celulose microcristalina silicificada), desintegrante (e.g., croscarmelose sódica), agente de deslizamento (e.g., dióxido de silício coloidal) e lubrificante e (e.g., estearato de magnésio). A mistura final é comprimida (e.g., usando uma máquina de compressão DC 16) para formar os núcleos.

Um revestimento barreira de Opadry II (Colorcon) é aplicado por revestimento por pulverização de acordo com as instruções do fabricante. Por exemplo, uma parte de concentrado de Opadry II é adicionada em quatro partes (em peso) de água destilada com agitação para formar uma dispersão. Os tabletes de núcleo de ibuprofeno são posicionados dentro de um recipiente rotativo dentro de uma câmara onde a temperatura é mantida a 60- 70°C com o propósito de controlar a temperatura do produto a 40-45°C. O material de revestimento contendo famotidina é pulverizado usando um canhão de pulverização acima do recipiente. (Pode ser esperado que aproximadamente 75% da famotidina revestirá o núcleo, com cerca de 25% perdido durante o processo de revestimento). Por exemplo, e não para limitação, um recipiente Accela-Cota de 1,5 metros equipado com quatro defletores de misturação rodando a 5 rpm pode ser usado. O aparelho de pulverização pode ser o canhão de ar Five Spraying Systems 1/4 JAU usando 2.850 bocais de fluido, *aircaps* 134255-45 e ar de atomização de 414 kPa. O sistema de liberação pode estar em um pote de pressão. A vazão de liberação pode ser de 110g/min/canhão.

A camada de famotidina então pode ser aplicada. Um polímero

contendo famotidina pode ser aplicado no núcleo revestido, por exemplo, por revestimento por pulverização ou métodos de compressão conhecidos na arte. Em uma abordagem, famotidina é misturada com Opadry II (Colorcon) em uma razão de cerca de 1:1 e aplicada geralmente como descrito acima.

5    ***11.0 Embalagem***

Em um aspecto a invenção proporciona um recipiente, tal como um frasco, contendo formas de dosagem unitária de ibuprofeno/famotidina da invenção, instruções para tomar a medicação 3x ao dia são afixadas no recipiente, ou embaladas com outro recipiente. Em uma modalidade o recipiente contém um fornecimento de tabletes (ou outra forma de dosagem oral) de um mês. Em uma modalidade, por exemplo, o número de tabletes no recipiente é de 89-94 tabletes (e.g., 89, 90, 91, 92, 93 ou 94 tabletes). Em uma modalidade o número de tabletes no recipiente é cerca de 100 (e.g.  $100 \pm 10$ ). Em um aspecto relacionado a invenção proporciona um recipiente contendo um fornecimento de dois meses de tabletes de ibuprofeno/famotidina da invenção. O número de tabletes no recipiente pode ser cerca de 200 (e.g., 200 +10) ou pode estar dentro da faixa de 178-188 tabletes.

Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona um recipiente como descrito acima, incluindo instruções para tomar a medicação 3x ao dia, exceto contendo formas de dose unitária compreendendo famotidina e uma NSAID não-ibuprofeno como aqui descrito (com um número de tabletes como descrito acima). Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona um recipiente como descrito acima, incluindo instruções para tomar a medicação 3x ao dia, exceto contendo formas de dose unitária compreendendo famotidina sem qualquer NSAID como aqui descrito (com um número de tabletes como descrito acima).

20    ***12.0 Administração TID de Famotidina***

Famotidina pode ser usada para tratamento (duração curta e

manutenção) de úlcera duodenal, tratamento de duração curta de úlcera gástrica benigna ativa, doença de refluxo gastroesofágico (GERD), tratamento de duração curta de esofagite devido a GERD e tem sido administrada para tratar dispepsia. Atualmente famotidina é normalmente administrada BID ou 5 QD em uma dose diária de 10, 20 ou 40 mg. Contudo, como demonstrado em Exemplo 1, administração TID de famotidina proporciona proteção gástrica melhor do que administração BID.

Assim, em um aspecto, a invenção proporciona um método para tratamento de uma condição responsiva à famotidina pela administração 10 de famotidina três vezes por dia.

Em um aspecto, a invenção proporciona um método para administrar famotidina três vezes por dia para tratar ou prevenir dispepsia induzida por NSAID. Embora geralmente considerada como segura, um efeito colateral comum de administração de NSAID é o desenvolvimento de 15 sintomas gastrointestinais (GI), tal como dispepsia. Dentre os pacientes tomando NSAIDs regularmente dispepsia é relatada semanalmente em até cerca de 30% dos pacientes e até cerca de 15% diariamente (veja, e.g., Larkai et al., 1989, J. Clin. Gastroenterol. 11:158-62; Singh et al., 1996, Arch. Intern. Med. 156:1530-6). Assim, em um aspecto, a invenção proporciona um 20 método de reduzir sintomas de dispepsia em um indivíduo em necessidade de tratamento com NSAID que tem experimentado sintomas de dispepsia associados com administração de NSAID, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma NSAID em combinação com uma 25 quantidade eficaz de famotidina, sendo que a famotidina é administrada três vezes por dia. As duas drogas podem ser administradas concorrentemente como formulações separadas ou combinadas como uma forma de dosagem única. Em uma modalidade a NSAID é ibuprofeno. Em várias modalidades o indivíduo exige tratamento com a NSAID por pelo menos uma semana, pelo menos duas semanas, pelo menos um mês, ou pelo menos três meses.

### ***13.0 Formas de Dosagem Unitária de Famotidina Adequadas para Administração TID***

Em um aspecto da invenção, uma forma de dosagem unitária compreendendo famotidina e excipientes é proporcionada, onde famotidina é o único agente farmaceuticamente ativo e a forma de dosagem unitária contém famotidina suficiente para liberar uma dose diária total de cerca de 80 mg quando administrada em um planejamento TID. Em uma versão, por exemplo, a quantidade de famotidina é cerca de 26,6 mg (e.g., dentro da faixa de 24 mg a 28 mg) que permite administração de cerca de 80 mg/dia com administração TID de um tablete, ou a quantidade de famotidina é cerca de 13 mg (e.g., dentro da faixa de 12 mg a 14 mg, e.g., 13,3 mg) que permite administração de 80 mg/dia com administração TID de dois tabletes. Outras faixas e quantidades são aquelas descritas aqui acima para as formas de dose unitária de ibuprofeno-famotidina.

Em uma modalidade famotidina é o único agente farmaceuticamente ativo nas formas de dosagem unitária. Em uma modalidade a forma de dosagem unitária não contém uma NSAID.

### ***14.0 Formas de Dose de Famotidina-NSAID***

Em um aspecto da invenção uma forma de dosagem unitária compreendendo famotidina, excipientes e uma NSAID é proporcionada, onde o teor de famotidina é suficiente para liberar uma dose diária total de 70-85 mg, preferivelmente 75-80 mg de famotidina quando administrada três vezes por dia. NSAIDs adequadas incluem, sem limitação, aspirina, diclofenac, meclofenamato, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, diflunisal, ácido tiaprofênico, tolmetina, etodolac, fenoprofeno, floctafenina, flurbiprofeno, indometacina, e cetoprofeno, bem como ibuprofeno. Em uma modalidade, a NSAID e famotidina estão em compartimentos separados da dose unitária, em vez de misturadas. Em uma modalidade, a NSAID é formulada para liberação

modificada ou prolongada (e.g., de modo que a NSAID seja liberada durante um período de cerca de 8 horas).

### **15.0 Método de Tratamento**

Em outro aspecto, a invenção proporciona um método de tratar um paciente em necessidade de tratamento com ibuprofeno, compreendendo preceituar ou administrar as formas de dosagem unitária de ibuprofeno/famotidina (e.g., tabletes) da invenção. Em uma modalidade o paciente é instruído para ingerir os tabletes de droga três vezes por dia. Em uma modalidade o paciente é instruído para garantir que há pelo menos um intervalo de 6 horas entre administrações de doses consecutivas.

Em um aspecto a invenção proporciona um método de tratar um paciente em necessidade de tratamento com ibuprofeno, onde o paciente está sob risco elevado para desenvolver uma úlcera induzida por NSAID. Em um aspecto a invenção proporciona um método de tratar um paciente em necessidade de tratamento com ibuprofeno, onde o paciente está sob risco elevado para desenvolver uma úlcera induzida por NSAID.

Em um aspecto a invenção proporciona um método de reduzir, em um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno, o risco de desenvolver uma condição ou sintoma induzida(o) por ibuprofeno tal como úlcera ou GERD. Este método envolve administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um ibuprofeno em combinação com uma quantidade eficaz de famotidina, sendo que a famotidina é administrada três vezes por dia. Em uma modalidade, o ibuprofeno e a famotidina são administrados como uma única forma de dosagem unitária.

Em um aspecto a invenção proporciona um método de reduzir sintomas de uma condição responsiva à famotidina, tal como dispepsia, em um indivíduo em necessidade de tratamento com NSAID que tem experimentado sintomas de uma condição responsiva à famotidina, tal como dispepsia, associados com administração de NSAID, pela administração ao

indivíduo de uma quantidade eficaz de uma NSAID em combinação com uma quantidade eficaz de famotidina, sendo que a famotidina é administrada três vezes por dia. Em uma modalidade, o ibuprofeno e a famotidina são administrados como uma única forma de dosagem unitária.

5           Em um aspecto a invenção proporciona um método de reduzir sintomas de dispepsia em um indivíduo não tomando uma NSAID, pela administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de famotidina, sendo que a famotidina é administrada três vezes por dia.

10          Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona o uso de famotidina em combinação com ibuprofeno para a manufatura de um medicamento para tratamento de uma condição responsiva a ibuprofeno, sendo que dito medicamento está adaptado para administração oral em uma forma de dosagem unitária para administração três vezes por dia. Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem unitária tem uma quantidade de famotidina tal que a administração TID libera cerca de 80 mg de famotidina por dia (e.g., cerca de 13 mg ou cerca de 26,6 mg por forma de dosagem unitária). Em um aspecto relacionado, o medicamento tem a forma como aqui descrita.

### ***16.0 Métodos de Negócio***

20          Também é proporcionado um método de negócio compreendendo manufaturar, comercializar, usar, distribuir, vender, ou licenciar, formas de dosagem oral de ibuprofeno-famotidina da invenção. Por exemplo, a invenção proporciona um método de fazer negócio compreendendo (i) manufaturar tabletes de ibuprofeno/famotidina da invenção, ou tendo ditos tabletes manufaturados, e (ii) vender os tabletes de ibuprofeno/famotidina às farmácias e aos hospitais.

25          Também é proporcionado um método de negócio compreendendo manufaturar, comercializar, usar, distribuir, vender, ou licenciar, formas de dosagem oral únicas de famotidina da invenção. Por

exemplo, a invenção proporciona um método de fazer negócio compreendendo (i) manufaturar tabletes de famotidina da invenção, ou tendo ditos tabletes manufaturados, e (ii) vender os tabletes de famotidina às farmácias e aos hospitais.

A invenção também proporciona um método de fazer negócio por publicidade ou venda de uma forma de dosagem unitária oral sólida da invenção com instruções para formar a forma de dosagem em um planejamento TID. Em uma modalidade a forma de dosagem oral contém famotidina. Em uma modalidade forma de dosagem oral contém famotidina e ibuprofeno.

A invenção também proporciona um método de fazer negócio por publicidade ou venda de uma forma de dosagem unitária oral sólida da invenção com instruções para tomar a forma de dosagem em um planejamento TID.

### **17.0 Exemplos**

#### ***17.1 Exemplo 1: Administração TID de Famotidina Proporciona Proteção gástrica Superior Comparada com Administração BID de Famotidina.***

Modelagem farmacocinética mostra que a administração TID de famotidina e ibuprofeno de acordo com o método da presente invenção proporciona proteção superior àquela alcançada pela coterapia convencional.

Figura 1A mostra o efeito predito sobre o pH intragástrico da administração TID de 26,6 mg de famotidina. Figura 1B mostra o efeito predito sobre o pH intragástrico da administração BID de 40 mg de famotidina. Modelagem mostra que durante um intervalo de vinte e quatro horas, pH intragástrico é maior do que 3,5 durante mais várias horas por dia do que alcançado usando administração TID de famotidina comparada com dosagem BID convencional. Em Figura 1, é mostrado que administração de 80 mg/dia de famotidina usando dosagem TID mantém pH maior do que 3,5 for cerca de 21 horas por intervalo de vinte e quatro horas, enquanto que a mesma dose diária

administrada por dosagem BID mantém pH acima de 3,5 por cerca de 17 horas por intervalo de vinte e quatro horas. A duração precisa da elevação de pH pode ser confirmada em testes clínicos e pode se desviar um pouco dos valores preditos (com a dosagem TID permanecendo mais eficaz do que a dosagem BID).

Metodologia: Dados de concentrações plasmáticas médias versus tempo de um estudo de bioequivalência de dose única (*world wide web* em [fda.gov/cder/foi/anda/2001/75-311\\_Famotidin\\_Bioeqr.pdf](http://fda.gov/cder/foi/anda/2001/75-311_Famotidin_Bioeqr.pdf), n=30) comparando 40 mg Pepcid e famotidina genérica (Teva Pharm) foram melhor ajustados em um modelo de absorção oral de um compartimento com um tempo de atraso usando um programa de regressão dos mínimos quadrados não-linear, WinNonlin (Pharsight8). Os seguintes parâmetros farmacocinéticos para Pepcid foram obtidos:

Parâmetro	Unidades	Estimativa
V/F	L	241,8
k <sub>a</sub>	h <sup>-1</sup>	0,8133
k <sub>el</sub>	h <sup>-1</sup>	0,2643
T <sub>lag</sub>	h	0,3677

onde V/F é o volume aparente da distribuição, k<sub>a</sub> é a constante de velocidade de absorção, k<sub>el</sub> é a constante de velocidade de eliminação, e T<sub>lag</sub> é o tempo de atraso de absorção.

A relação entre concentrações plasmáticas de Pepcid e pH intragástrico em um paciente foi digitalizada da Figura 4 de Echizen e Ishizaki, supra, página 189. A concentração plasmática vs. pH intragástrico digitalizada foram ajustadas usando um programa de regressão dos mínimos quadrados não-linear, WinNonlin para um modelo E<sub>max</sub> sigmoidal usando a seguinte equação:

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} * C^r}{EC_{50}^r * C^r}$$

onde E é o pH intragástrico em C, E<sub>0</sub> é o pH intragástrico em tempo zero, E<sub>max</sub> é o pH intragástrico máximo, EC<sub>50</sub> é a concentração de

Pepcid na metade de  $E_{max}$ , C é a concentração plasmica de Pepcid e  $\gamma$  é o fator de forma. Os parâmetros farmacodinâmicos estimados são listados abaixo:

Parâmetro	Unidades	Estimativa
$E_{max}$	--	7,80
$EC_{50}$	ng/mL	32,6
$E_0$	--	1,88
$\gamma$	--	4,80

Usando os parâmetros farmacocinéticos obtidos acima juntos com os parâmetros farmacodinâmicos acima, concentrações plasmicas bem como pH intragástrico como uma função do tempo foram simulados para vários regimes de dose.

### ***17.2 Exemplo 2: Administração TID de Famotidina Proporciona Proteção gástrica Superior Comparada com Administração BID de Famotidina.***

Um estudo cruzado, de dois períodos, não-cego, aleatório, foi realizado para comparar os efeitos sobre pH gástrico da administração de 80 mg por dia de famotidina quando administrada por cinco dias consecutivos em doses divididas duas versus três vezes cada dia.

#### ***A. Indivíduos de Estudo***

Treze indivíduos saudáveis participaram do estudo. Os parâmetros demográficos dos indivíduos são fornecidos em Tabelas 1 e 2.

TABELA 1

#### **Informação Demográfica de Linha Base**

9 Machos
4 Fêmeas
Idade Média: 27,2 anos
Faixa 19-42
Índice de Massa Corporal Médio*: 22,8
Faixa 19-27

\*Índice de Massa Corporal (BMI) é calculado como peso (kg) / [altura (m)]<sup>2</sup>

A faixa normal para BMI varia, contudo, 20-25 pode ser considerada a faixa normal. Nove indivíduos tiveram um BMI dentro da faixa normal ("Grupo de Peso Normal"), e quatro indivíduos (ID# 107, 111, 112 e

113) tiveram BMI fora da faixa normal (Tabela 2).

TABELA 2

Informação Demográfica de Linha Base

Indivíduo #	Idade	Sexo	Índice de Massa Corporal
102	22	Fêmea	21
103	39	Macho	22
104	27	Fêmea	23
105	22	Fêmea	22
106	23	Macho	25
107	26	Macho	19
108	42	Macho	24
109	26	Macho	23
110	29	Macho	27
111	28	Fêmea	19
112	19	Macho	26
113	24	Macho	22
201	27	Macho	24

**B. Protocolo de Estudo**

5 Indivíduos foram designados aleatoriamente, em aproximadamente uma razão 1:1, em uma das duas, seqüências de tratamento de dois períodos como segue:

• Seqüência de Tratamento 1: 40 mg de famotidina BID x 5 dias, seguido por 26,6 mg de famotidina TID x 5 dias.

10 • Seqüência de Tratamento 2: 26,6 mg de famotidina TID x 5 dias, seguido por 40 mg de famotidina BID x 5 dias.

Houve uma falha de pelo menos uma semana entre administração da última dose de Período de Tratamento 1 e administração de a primeira dose de Período de Tratamento 2.

15 PEPCID® (famotidina) para Suspensão Oral (Merck & Co., Inc., 40 mg/5 mL) foi administrado com água. Durante períodos de tratamento nos quais famotidina foi administrada TID, medicação foi administrada em aproximadamente 0800, 1600, e 2400 em cada dia de dosagem. Durante períodos de tratamento nos quais famotidina é para ser administrada BID, medicação é administrada a aproximadamente 0800 e 2000 em cada dia de dosagem.

Todas as doses de medicação de estudo foram administradas oralmente, em uma base não-cega. Indivíduos foram proibidos de tomar quaisquer medicamentos ou intervenções que diminuem a secreção de ácido gástrico ou neutralizem o ácido gástrico, e quaisquer medicamentos que são conhecidos ou suspeitos em causar dispepsia ou úlceras gastrointestinais, durante todo o período de estudo.

Indivíduos foram selecionados dentro de 20 dias antes da entrada no estudo e permaneceram no centro de estudo iniciando a aproximadamente 1500 h no Dia de Estudo 0 e continuando até 10 aproximadamente 1000 h no Dia de Estudo 6 de ambos os períodos de tratamento. (O primeiro dia de dosagem para cada período de tratamento é designado de Dia de Estudo 1, o último dia de dosagem é designado de Dia de Estudo 2). Indivíduos foram seguidos por 14 dias após administração de sua última dose da medicação de estudo.

pH gástrico foi medido continuamente, usando uma sonda de pH nasogástrica, durante 24 horas após administração da primeira dose de medicação de estudo no Dia de Estudo 1, e durante as 24 horas após administração da primeira dose de medicação de estudo no Dia de Estudo 5, durante ambos os períodos de tratamento. Amostras de sangue foram 15 coletadas antes do início da dosagem, e antes da administração da segunda dose de medicação de estudo no Dia de Estudo 1 e Dia de Estudo 5 durante 20 ambos os períodos de tratamento para determinação das concentrações plasmáticas de vale de famotidina. Para cada paciente o pH mediano durante 25 um período de 24 horas (ou seu subperíodo) foi calculado. Para medir o efeito dos tratamentos para um grupo de indivíduos, a média das medianas medidas para vários indivíduos foi determinada (i.e., média =  $\{[M_1 + M_2 \dots M_x]/X\}$  onde "x" é o número de indivíduos no grupo e cada "M" é a mediana para um indivíduo no grupo).

### **C. Resultados**

Baseado nas medições de pH feitas durante as 24 horas após administração da primeira dose de medicação de estudo no Dia de Estudo 1 durante ambos os períodos de tratamento, dosagem TID resultou em um pH gástrico mais alto e menos tempo de exposição às condições ácidas do que dosagem BID (medida como uma média de medições para todos os indivíduos ou para indivíduos de peso normal). Este resultado está consistente com a modelagem em Exemplo 1 mostrando que dosagem TID proporciona proteção gástrica melhor. Em adição, foi descoberto que, surpreendentemente, houve significativamente menos variação de paciente-para-paciente em resposta ao tratamento sob o regime de dosagem TID comparado com o regime BID.

#### i) pH Gástrico Mediano

O pH gástrico médio durante 24 horas (iniciando com a primeira administração de droga de estudo) foi medido. Tabela 3 mostra a média de valores de pH de 24 horas para todos os indivíduos e compara o regime de dosagem BID com o regime de dosagem TID. A média do valor de 24 horas (medianas) para todos os indivíduos para a dosagem BID foi 3,3 unidades de pH comparadas com 3,6 unidades para a dosagem TID. A diferença de 0,3 unidade de pH representa uma diferença de 300% em atividade de íons hidrogênio.

TABELA 3

#### Valores de pH de 24 Horas

	BID	TID
Número	13	13
Média	3,3	3,6
DP	1,1	0,7
Desvio Médio	0,9	0,6
Faixa	1,8-5,1	2,5-4,4
Max-Min	3,3	1,9

Para o subconjunto de indivíduos com um BMI dentro da faixa normal ("peso normal indivíduos") a diferença entre BID e TID foi mais pronunciada, com um pH médio de 3,1 durante o período BID e 3,6 durante o

período TID (Tabela 4). A diferença de 0,5 unidade de pH representa uma diferença de 500% em atividade de íons hidrogênio.

TABELA 4  
Valores de pH de 24 Horas para Indivíduos de Peso Normal

	BID	TID
Número	9	9
Média	3,1	3,6
DP	1,1	0,7
Desvio Médio	0,9	0,5
Faixa	1,8-4,0	2,5-4,4
Max-Min	2,2	1,9

5 Durante os períodos de medição de pH de 24 horas, valores de pH foram registrados durante uma variedade de condições tais como sentar-levantar, deitado, durante refeições e imediatamente após uma refeição. Cada uma destas condições afeta o pH gástrico em uma maneira diferente. Especificamente, medições tomadas enquanto em pé tendem a ser mais  
10 consistentes devido à posição da sonda de pH enquanto que valores tomados durante as refeições são alterados devido à acidez do alimento.

15 Tabela 5 apresenta os valores de pH tomados enquanto os indivíduos estavam na posição em pé, a medição muito mais confiável de pH gástrico. Como mostrado, o pH gástrico durante este período foi 0,5 unidade mais alto para o período de dosagem TID comparado com o período de dosagem BID. Para o subconjunto de indivíduos de peso normal indivíduos, a diferença em pH durante o período em pé foi 0,8 unidade (Tabela 6) com o período de dosagem TID tendo um pH médio maior do que o período de dosagem BID.

20 TABELA 5

Valores de pH Medidos na Posição Em Pé

	BID	TID
Número	13	13
Média	3,2	3,7
DP	1,2	0,8
Desvio Médio	1,0	0,7
Faixa	1,8-5,1	2,3-4,7
Max-Min	3,3	2,4

TABELA 6  
Valores de pH em Pé para Indivíduos de Peso normal

	BID	TID
Média	3,0	3,8
DP	1,0	0,9
Desvio Médio	0,8	0,6
Faixa	1,8-4,6	2,3-4,7
Max-Min	2,8	2,4

### **Sumário**

pH gástrico médio foi mais alto durante as primeiras 24 horas  
 5 de dosagem de droga durante o período TID do que durante o período BID do estudo.

TABELA 7

Quantidade pela qual Dosagem TID Proporcionou Proteção Gástrica Superior Comparada com Dosagem BID (Média de Grupo;  
 10 Expressada como unidade de pH)

Parâmetro medido	Todos Indivíduos	Grupo de Peso Normal
pH gástrico (24 h)	0,3	0,5
pH gástrico em pé	0,5	0,8

TABELA 8

### Efeito de Famotidina Sobre pH gástrico por Indivíduo e Período

Indivíduo No.	Período	Tipo de droga dado	pH Mediano (24 horas)	pH Mediano (Em Pé)
102	1	TID 26,6 mg	3,8	3,8
	2	BID 40 mg	4,0	4,0
103	1	BID 40 mg	2,6	2,6
	2	TID 26,6 mg	2,9	2,9
104	1	TID 26,6 mg	3,6	3,6
	2	BID 40 mg	4,8	4,8
105	1	TID 26,6 mg	2,5	2,5
	2	BID 40 mg	2,0	2,0
106	1	TID 26,6 mg	3,9	3,9
	2	BID 40 mg	1,8	1,8
107	1	BID 40 mg	4,4	4,4
	2	TID 26,6 mg	3,1	3,1
108	1	BID 40 mg	3,8	3,8
	2	TID 26,6 mg	4,4	4,4
109	1	TID 26,6 mg	4,0	4,0
	2	BID 40 mg	3,6	3,6
110	1	TID 26,6 mg	2,5	3,0
	2	BID 40 mg	2,1	2,1

111	1	BID 40 mg	5,1	5,1
	2	TID 26,6 mg	4,5	4,5
112	1	BID 40 mg	4,2	4,2
	2	TID 26,6 mg	3,1	3A
113	1	TID 26,6 mg	4,4	4,4
	2	BID 40 mg	3,8	3,8
201	1	BD 40 mg	3,6	3,6
		TID 26,6 mg	4,5	4,5

### **ii) Exposição ao pH Gástrico Abaixo de 3,5**

Outra medição importante do benefício é a duração do tempo que um indivíduo gasta durante o período de 24 horas com um pH gástrico abaixo de certos valores críticos. O tempo gasto abaixo destes valores 5 representa o tempo durante o qual o indivíduo está sob risco de complicações tais como úlceras gástricas causadas por ácido gástrico. Os valores de pH que têm sido examinados para esta análise são pH <3,5 (esta seção) e pH <4,0 (Seção iii, abaixo).

10 Tabelas 9 - 11 mostram o efeito de dosagem sobre o tempo em pH gástrico abaixo de 3,5. pH gástrico esteve abaixo de 3,5 por 19,5 minutos menos (em média) durante o período TID comparado com o período de dosagem BID (Tabela 9). Para indivíduos de peso normal pH gástrico esteve abaixo de 3,5 por 89,3 minutos menos durante o período TID comparado com o período de dosagem BID (Tabela 10).

15

**TABELA 9****Tempo Abaixo de pH 3,5**

	BID	TID
Número	13	13
Média	713,0	693,5
SD	211,7	152,2
Desvio Médio	169,1	124,7
Faixa	459-1165	514-950
Max-Min	706	436

**TABELA 10****Tempo Abaixo pH 3,5 (Indivíduos de Peso Normal)**

	BID	TID
Média	752,0	662,7
SD	217,8	155,6
Desvio Médio	175,1	116,7

Faixa	486-1165	514-950
Max-Min	679	436

TABELA 11

## Tempo Total e Fração de Tempo em pH &lt; 3,5, por Indivíduo e Período

Indivíduo No.	Período	Tipo de droga dado	Tempo pH<3,5(min)	Fração de Tempo pH<3,5 (%)
102	1	TID 26,6 mg	681	47,3
	2	BID 40 mg	654	45,4
103	1	BID 40 mg	914	63,5
	2	TID 26,6 mg	845	58,7
104	1	TID 26,6 mg	700	48,7
	2	BID 40 mg	486	33,8
105	1	TID 26,6 mg	950	66
	2	BID 40 mg	1165	80,9
106	1	TID 26,6 mg	654	45,4
	2	BID 40 mg	965	67
107	1	BID 40 mg	560	38,9
	2	TID 26,6 mg	789	54,8
108	1	BID 40 mg	565	39,2
	2	TID 26,6 mg	463	32,1
109	1	TID 26,6 mg	578	40,1
	2	BID 40 mg	687	47,7
110	1	TID 26,6 mg	904	62,9
	2	BID 40 mg	907	63
111	1	BID 40 mg	459	31,9
	2	TID 26,6 mg	575	40
112	1	BID 40 mg	575	39,9
	2	TID 26,6 mg	784	54,4
113	1	TID 26,6 mg	514	35,7
	2	BID 40 mg	628	43,6
201	1	BID 40 mg	704	49,3
	2	TID 26,6 mg	579	40,2

iii) Exposição ao pH Gástrico Abaixo de 4,0

Tabelas 12 - 14 mostram o efeito de dosagem sobre o tempo

em pH gástrico abaixo de 4,0. pH gástrico esteve abaixo de 4,0 por 23,1 minutos menos (em média) durante o período TID comparado com o período de dosagem BID (Tabela 12). Para indivíduos no grupo de Peso Normal pH gástrico esteve abaixo de 4,0 por 89,9 minutos durante o período TID comparado com o período de dosagem BID (Tabela 13).

TABELA 12

## Tempo Abaixo de pH 4,0

	TEMPO (Minutos) pH<4	
	BID	TID
Número	13	13
Média	806,5	783,4
DP	204,0	138,4
Desvio Médio	158,8	111,9
Faixa	514-1224	589-1048
Max-Min	710	459

TABELA 13

## Tempo Abaixo de pH 4,0 (Indivíduos de Peso Normal)

	TEMPO (Minutos) pH<4	
	BID	TID
Média	854,1	764,2
Dp	202,1	145,2
Desvio Médio	155,7	105,4
Faixa	714-1224	589-1048
Max-Min	510	459

5

TABELA 14

## Tempo Total e Fração de Tempo em pH &lt;4,0, por Indivíduo e Período

Indivíduo No.	Período	Famotidina	Tempo pH <4 (min)	Fração de Tempo pH<4 (%)
102	1	TID 26,6 mg	767	53,2
	2	BID 40 mg	714	49,6
103	1	BID 40 mg	1034	71,8
	2	TID 26,6 mg	934	64,9
104	1	TID 26,6 mg	782	54,3
	2	BID 40 mg	547	38,0
105	1	TID 26,6 mg	1048	72,8
	2	BID 40 mg	1224	85,0
106	1	TID 26,6 mg	737	51,2
	2	BID 40 mg	1005	69,8
107	1	BID 40 mg	640	44,4
	2	TID 26,6 mg	855	59,4
108	1	BID 40 mg	841	58,4
	2	TID 26,6 mg	589	40,9
109	1	TID 26,6 mg	718	50,0
	2	BID 40 mg	803	55,8
110	1	TID 26,6 mg	962	66,0
	2	BID 40 mg	961	66,7
111	1	BID 40 mg	514	35,7
	2	TID 26,6 mg	644	44,7
112	1	BID 40 mg	683	47,4
	2	TID 26,6 mg	857	59,5

113	1	TID 26,6 mg	658	45,7
	2	BID 40 mg	763	53,0
201	1	BID 40 mg	756	52,5
	2	TID 26,6 mg	645	44,8

TABELA 15

## Sumário

	Redução média no tempo com pH gástrico abaixo de valor crítico em indivíduos recebendo droga TID comparados com indivíduos recebendo droga BID	
Parâmetro medido	Todos Indivíduos	Grupo de Peso Normal
tempo < pH 3,5	19,5 min	89,3 min
tempo < pH 4,0	23,1 min	89,9 min

**iv) Variabilidade Menor de Paciente-para-Paciente**

Os dados proporcionados acima demonstram que quando famotidina foi administrada TID, menos variação de indivíduo-para-indivíduo em pH gástrico foi observada do que quando famotidina foi administrada BID. Como mostrado em Tabela 16 (compilada de Tabelas 3-15) a variabilidade de indivíduo-para-indivíduo é consideravelmente menor para dosagem TID comparada com dosagem BID, conforme medida por desvio padrão, desvio absoluto médio e faixa. Por exemplo, a faixa de valores de pH de 24 horas para dosagem BID foi 1,8 a 5,1, ou 3,3 unidades de pH, entre o valor mínimo e o valor máximo. Por comparação, a faixa foi 2,5 a 4,4, ou 1,9 unidades de pH, para dosagem TID.

Variabilidade decrescida tem implicações clínicas importantes. Por extrapolação destes dados, quando famotidina (ou famotidina e ibuprofeno) é administrada em uma população grande de pacientes, menos pacientes experimentarão níveis de pH gástrico marcadamente diferentes da média do grupo. Assim, qualquer paciente individual tratado com ibuprofeno/famotidina de acordo com a presente invenção é menos propenso a experimentar os efeitos prejudiciais de pH gástrico baixo do que seria o caso com dosagem BID de famotidina. Isto é, pode ser esperado que a incidência de efeitos colaterais em uma população tratada de acordo com a invenção é menor do que em uma população equivalente recebendo dosagem BID.

**TABELA 16**  
**Variabilidade Reduzida de Indivíduo-para-Indivíduo**

	<b>BID</b>	<b>TID</b>
<b>Faixa de pH (max-min)</b>	<b>3,3 unidades de pH</b>	<b>1,9 unidades de pH</b>
Desvio Médio Absoluto	0,9	0,5
Desvio Padrão	1,1	0,7
<b>Faixa de pH (max-min), indivíduos de peso normal</b>	<b>2,2 unidades de pH</b>	<b>1,9 unidades de pH</b>
Desvio Médio Absoluto	0,9	0,5
Desvio Padrão	1,1	0,7
<b>Faixa de pH (max-min) em posição em pé</b>	<b>3,3 unidades de pH</b>	<b>2,4 unidades de pH</b>
Desvio Médio Absoluto	1,0	0,7
Desvio Padrão	1,2	0,8
<b>Faixa de pH (max-min) em posição em pé, indivíduos de peso normal</b>	<b>2,8 unidade de pH</b>	<b>2,4 unidade de pH</b>
Desvio Médio Absoluto	1,0	0,9
Desvio Padrão	0,8	0,6
<b>Tempo abaixo de faixa de pH 3,5 (min-max)</b>	<b>706 min</b>	<b>436 min</b>
Desvio Médio Absoluto	169,1	124,7
Desvio Padrão	211,7	152,2
<b>Tempo abaixo de faixa de pH 3,5 (min-max), indivíduos de peso normal</b>	<b>679 min</b>	<b>436 min</b>
Desvio Médio Absoluto	175,1	116,7
Desvio Padrão	217,8	155,6
<b>Tempo abaixo de faixa de pH 4,0 (min-max)</b>	<b>710 min</b>	<b>459 min</b>
Desvio Médio Absoluto	158,8	111,9
Desvio Padrão	204,0	138,4
<b>Tempo abaixo de faixa de pH 4,0 (min-max), indivíduos de peso normal</b>	<b>510 min</b>	<b>459 min</b>
Desvio Médio Absoluto	155,7	105,4
Desvio Padrão	202,1	145,2

#### **v) Paciente 106**

Como discutido acima, para a maioria dos indivíduos estudados, dosagem TID proporcionou uma aumento em proteção gástrica, e esta proteção foi acompanhada por menos variabilidade de paciente-para-paciente em resposta. Notavelmente, o pH gástrico mediano de 24 horas esteve abaixo de 2,5 para três pacientes no período BID, mas para nenhum dos pacientes no período TID.

Resposta em pacientes individuais variou, como é esperado para administração de qualquer regime de droga. Os dados em Tabela 17 ilustram que diferenças muito significativas em proteção gástrica podem ser vistas em alguns pacientes.

TABELA 17

## Indivíduo 106 Sumário

Parâmetro	período BID	Período TID	Diferença
pH Mediano	1,8	3,9	2,1 unidades de pH
pH Mediano (em pé)	1,8	4,0	2,2 unidades de pH
Tempo pH <4	1005 min	737 min	268 min
(% de período de 24 horas)	(69,8%)	(51,2%)	

**vi) Sumário**

5 Será apreciado desta descrição (veja Exemplos 1-3) que a administração de famotidina e ibuprofeno de acordo com a presente invenção resulta em uma ou mais vantagens sobre a administração convencional:

10 1. Proteção gástrica superior quando administrado a uma população de indivíduos (i.e., pacientes em necessidade de tratamento com ibuprofeno ou de tratamento com famotidina) especialmente populações de indivíduos de peso normal.

2. Variabilidade de interpaciente reduzida quando administrado a uma população de indivíduos resultando em uma redução nos efeitos colaterais e segurança melhorada.

15 3. Benefício para indivíduo de magnitude alta em um subconjunto de pacientes para os quais pH gástrico é substancialmente elevado usando os métodos da invenção quando comparado com dosagem BID.

**17.3 Exemplo 3: Estudo de Interação Farmacocinética de Droga-para-Droga de Ibuprofeno e Famotidina em Indivíduos Machos Saudáveis**

Este exemplo demonstra que parâmetros farmacocinéticos de administração concorrente de ibuprofeno e famotidina (como nas formas de dosagem unitária da invenção) são bioequivalentes à administração separada dos dois APIs. Um estudo cruzado de dois períodos, de administração oral, de dose única, aleatório, não-cego, foi conduzido. Seis indivíduos machos foram

designados aleatoriamente para Seqüência 1 e Seqüência 2:

Seqüência 1

*Período 1:* 800 mg de ibuprofeno [MotrinS], seguido por 24 h mais tarde por 40 mg de famotidina [Pepcide].

5 *Período 2:* Administração concorrente de 800 mg de ibuprofeno e 40 mg de famotidina.

Seqüência 2

*Período 1:* Administração concorrente de 800 mg de ibuprofeno e 40 mg de famotidina.

10 *Período 2:* 800 mg de ibuprofeno, seguido 24 horas mais tarde por 40 mg de famotidina.

Após administração de ibuprofeno e famotidina concentrações plasmáticas de ibuprofeno e/ou famotidina foram determinadas em amostras coletadas pré-dose e a 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18, e 24 h após 15 administração de ibuprofeno e/ou famotidina. Concentrações plasmáticas de ibuprofeno e famotidina, e parâmetros farmacocinéticos computados, foram listados e sumariados por dose (média, desvio padrão, intervalo de confiança de 95%, mínimo, máximo). Curvas de concentração individual e média (por tempo) - versus - tempo para cada tratamento, plotadas em uma escala semi-log, foram examinadas. Comparações intra-indivíduo foram feitas entre 20 Período 1 e Período 2.

WinNonLin version 2.1 foi usado para analisar os parâmetros farmacocinéticos dos dados de concentração - versus - tempo baseados em um modelo não-compartimentado. Os valores farmacocinéticos então foram 25 transferidos para MS Excel ou Graphpad Prism para cálculo de médias, SDs, intervalos de confiança, etc., para preparação de tabelas e figuras, e para realização de teste estatístico.

Análises de variância apropriadas para um *design* cruzado de dois períodos foram realizadas nos parâmetros computados incluindo termos

para seqüência, indivíduo dentro de seqüência, formulação, e período. Análises foram realizadas sobre os dados observados e sobre dados transformados por algoritmo naturais para área sob a curva (AUC) de concentração - versus - tempo e concentração plasmática observada máxima ( $C_{max}$ ). Intervalos de confiança de noventa e cinco (95) % foram computados para diferenças em meios de tratamento.

Após confirmação da ausência de efeito de período para os parâmetros farmacocinéticos, dados de  $C_{max}$  e AUC individual foram reunidos para cada tratamento (i.e., para ambos ibuprofeno e famotidina administrados sozinhos e em combinação) para teste de bioequivalência. Os dados individuais então foram log-transformados (log natural) e as diferenças para cada droga entre administração versus em combinação foram determinadas para cada indivíduo. A média e os intervalos de confiança de 95% destas diferenças log-transformadas foram calculados, e o superior e o inferior ligados da faixa log-transformada foram normalizados e então testados para bioequivalência. Estes intervalos foram avaliados em relação ao critério de intervalo de equivalência de 80% a 125% para dados log-transformados. Tabelas 18-20 mostram os resultados das análises:

TABELA 18

Parâmetros farmacocinéticos (média ± SD, CI 95%) para Ibuprofeno e

#### Famotidina Quando Administrados Sozinhos e Em Combinação

Parâmetro	Ibuprofeno		Famotidina	
	Sozinho	Com Famotidina	Sozinha	Com Ibuprofeno
$t_{max}$ (h)(CI 95%)	1,58 ± 0,49(1,07-2,10)	2,25 ± 1,89(0,27-4,23)	1,67 ± 0,52(1,13-2,21)	2,17 ± 0,93(1,19-3,14)
$C_{max}$ (ng/mL)(CI 95%)	56,279 ± 8,486(47,374-65,184)	55,666± 12,106(42,961-68,370)	143 ± 31(111-175)	159 ± 50(107-211)
$t_{1/2}$ (h) (CI 95%)	2,50 ± 0,55(1,92-3,07)	2,56 ± 0,59(1,95-3,18)	3,66 ± 0,19(3,46-3,86)	3,49 ± 0,35(3,12-3,85)
$K_{el}$ (CI 95%)	0,29 ± 0,06(0,23-0,35)	0,28 ± 0,06(0,22-0,34)	0,19 ± 0,01(0,18-0,20)	0,20 ± 0,02(0,18-0,22)
AUC <sub>(última)</sub>	236,992±	234,851 ±	883± 173(701-	934± 275(646-

(ng/mL·h)(CI 95%)	62,862(171,023-302,961)	67,655(163,851-305,850)	1064)	1222)
AUC (ng/mL.h)(CI 95%)	245,124 ± 63,697(178,279-311,970)	235,156 ± 67,749(164,058-306,254)	893 ± 175(710-1077)	944 ± 279(651-1236)

TABELA 19

Resultados de Teste de Bioequivalência para AUC (valores log-transformados) para Ibuprofeno e Famotidina Quando Administrados Sozinhos Versus Em Combinação

Droga	AUC <sub>(última)</sub> Sozinho	AUC <sub>(última)</sub> Em Combinação	Diferença	CI 95%
Ibuprofeno	12,35	12,33	0,02	0,94-1,11
Famotidina	6,765	6,799	-0,034	0,79-1,19

5 Critério de teste: CI dentro de 0,8-1,25

TABELA 20

Resultados de Teste de Bioequivalência para C<sub>max</sub> (valores log-transformados) para Ibuprofeno e Famotidina Quando Administrados Sozinhos Versus Em Combinação

Droga	C <sub>max</sub> Sozinho	C <sub>max</sub> , Em Combinação	Diferença	CI 95%
Ibuprofeno	10,93	10,91	0,02	0,85-1,23
Famotidina	4,94	5,02	-0,08	0,76-1,12

10 Critério de teste: CI dentro de 0,8-1,25

Não houve diferenças significativas entre os meios de tratamento para os parâmetros farmacocinéticos quer para ibuprofeno quer para famotidina quando administrados sozinhos versus em combinação. Foi concluído que ambos ibuprofeno e famotidina podem ser considerados bioequivalentes quando administrados em combinação comparados com administração separada.

#### 17.4 Exemplo 4: Concentração de Vale de Famotidina

Concentrações de vale de famotidina foram determinadas em amostras de sangue dos indivíduos do estudo descrito em Exemplo 2.

20 Amostras foram coletadas antes do início da dosagem, e antes da administração da segunda dose de medicação de estudo no Dia de Estudo 1 e Dia de Estudo 5 durante ambos os períodos de tratamento. Os resultados são

apresentados em Tabela 21 abaixo.

**TABELA 21Concentrações Plásmicas de Vale de Famotidina**

	Concentração Plásmica de Famotidina (ng/mL)			
	40 mg BID		26,6 mg TID	
	Dia 1	Dia 5	Dia 1	Dia 5
Média	10,5	15,7	9,7	15,7
DP	2,8	4,6	4,9	8,9

Se dosagem mais freqüente de famotidina acarretasse o acumula em plasma, os dados de vale de dia 5 para dosagem TID seriam significativamente mais altos do que os valores de vale para dia 5 com dosagem BID. Como pode ser visto, os valores plásticos de vale para os dois regimes de dosagem foram iguais (15,7 ng/mL). Pode ser concluído disto que a dosagem TID não acarreta acúmulo de famotidina em plasma.

### **17.5 Exemplo 5: Estudos de Compatibilidade de Ibuprofeno-**

#### **Famotidina**

Como mostrado em Tabela 22, degradação substancial de famotidina foi observada em uma mistura de famotidina-ibuprofeno (razão 1:29) sob condições de estresse na presença de ibuprofeno. Na ausência de ibuprofeno, famotidina é estável.

**TABELA 22**

**Estabilidade de Famotidina/Ibuprofeno Sob Condições de Estresse**

API	Condição de Armazenagem	Teor de Famotidina *
Famotidina	2 semanas a 60°C	98%
Famotidina + Ibuprofeno	2 semanas a 60°C	81%
Famotidina + Ibuprofeno	1 mês a 40°C/UR75%	54%

\*Teor de famotidina foi determinado por HPLC analítica e expressado como percentagem do teor alvo.

Similarmente, como mostrado em Tabela 23 degradação substancial de famotidina foi observada na forma de dosagem de tablete contendo ibuprofeno em uma formulação de tablete sob condições de estresse. Os tabletes continham 10 mg de famotidina, 800 mg de ibuprofeno e os seguintes excipientes: amido pré-gelatinizado (Starch 1500); hidróxi-propil-

celulose; dióxido de silício coloidal; celulose microcristalina (Emcocel®50M e 90M); SMCC (ProSolv®50); SMCC (ProSolv®90); HPC baixamente substituída (LH-11); croscarmelose sódica; e estearato de magnésio. Os tabletes foram preparados como descrito em Exemplo 8-5 de Publicação de Pedido de Patente U.S. de Número 2007-0043096 A1, que é aqui incorporada como referência.

TABELA 23

Estabilidade de Famotidina em Tablete Sob Condições de Estresse

Drogas em Formulação de Tablete	Condição de Armazenagem	Teor de Famotidina *
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno (400 mg)	Inicial	100%
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno (400 mg)	1 semana a 60°C	39%
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno (400 mg)	1 mês a 40°C/UR75%	83%
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno (400 mg)	2 meses a 40°C/UR75%	55%
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno (400 mg)	3 meses a 40°C/UR75%	32%

\* Teor de famotidina foi determinado por HPLC analítica e expressado como percentagem do teor alvo.

TABELA 24A

Estabilidade de Famotidina em Tablete (400 mg Ibuprofeno, 10 mg de famotidina) Sob Condições de Estresse

Condições de Armazenagem	Quantidade de Ibuprofeno	Quantidade de famotidina
1 mês a 25°C/UR60%	100,3	98,8
8 meses na temperatura ambiente	101,4	97,3
1 semana a 60°C	93,0	60,2
1 mês a 60°C	99,1	4,1

"Quantidade de ibuprofeno/famotidina" refere-se à quantidade de droga restando no final do período de armazenagem (como % do teor original). Teor de droga foi determinado pro HPLC analítica.

Em outros estudos, aproximadamente 0,5 g de API famotidina foi misturado com 14,5 g ibuprofeno. Após misturação, a mistura de API foi armazenada em frascos de vidro sob as condições indicadas. Como mostrado

em Tabela 24B, degradação substancial de famotidina foi observada.

TABELA 24B

Estabilidade de Famotidina/Ibuprofeno Sob Condições de Estresse

Mistura de API	Ibuprofeno (% controle)			Famotidina (% controle)		
	1 semana a 40°C	1 semana a 60°C	2 semanas a 60°C	1 semana a 40°C	1 semana a 60°C	2 semanas a 60°C
Famotidina				96,1	121,0	100,1
Famotidina-Ibuprofeno	104,7	99,9	96,4	94,4	85,7	46,0

**17.6 Exemplo 6: Determinação de Dissolução**

5 Um método para determinação da velocidade e da extensão de dissolução pode ser realizado usando os métodos descritos na United States Pharmacopeia e em National Formulary 29<sup>th</sup> Revision, sob as seguintes condições:

Aparelho de Dissolução:	Aparelho II (Pás)
Meio de Dissolução:	Tampão Fosfato de Potássio 50,0 mM, pH 7,2
Volume de Meio de Dissolução:	900 mL
Temperatura em Vaso:	37,0°C ± 0,5°C
Velocidade:	50 RPM
Tempo de Amostragem:	10 min., 20 min., 30 min., 45 min., 60 min., e infinito @250 rpm por 15 min.
Volume de Amostragem:	1 mL
Dispositivo de Submersão:	Nenhum

10 Quando desejado, o meio de dissolução e os outros parâmetros podem ser variados. Tipicamente uma forma de dosagem unitária é adicionada no vaso e a dissolução é iniciada. Em tempos especificados uma porção (e.g., 2 ml) de meio é retirada e a quantidade de API em solução é determinada usando métodos analíticos de rotina (e.g., HPLC).

15 O ensaio acima foi usado para determinar as características de dissolução de uma forma de dosagem unitária preparada como descrito em Exemplo 9 (após armazenagem por 1 mês a 25°C/UR60%) com o resultado mostrado em Tabela 25.

TABELA 25

Tempo (min)	% Liberada	
	Ibuprofeno	Famotidina
5	43,7	28,9
10	94,9	77,7
15	97,6	90,0
30	98,4	99,8
45	98,5	102,2
60	98,6	103,1
75	99,2	104,1

**17.7 Exemplo 7: Manufatura de Formas de Dosagem Unitária de Ibuprofeno/Famotidina**

Este exemplo descreve como preparar uma forma de dosagem unitária de ibuprofeno/famotidina particular.

*A. Produção do núcleo de ibuprofeno*

TABELA 26

Item	Material	% p/p	mg/tablete	Função/Fornecedor
1.	Ibuprofeno USP	64,00	800	API/BASF
2.	Lactose mono-hidratada NF (80M)	24,00	300	Aglutinante/Kerry Biosci.
3.	Dióxido de silício coloidal NF (Cab-O-Sil M5P)	0,48	6	Agente de deslizamento/Cabot
4.	Croscarmelose sódica NF Ac-di-Sol	2,40	30	Desintegrante/FMC
5A.	Hypromellose USP, Methocel E-5 LV Premium (Intragranular em mistura seca)	1,44	18	Aglutinante/Dow
5B	Hypromellose USP, Methocel E-5 LV Premium (Intragranular como solução)	0,48	6	Aglutinante/Dow
6.	Água Purificada USP		q.s.	
7.	Prosolv SMCC 90 (celulose microcristalina silicificada)	3,76	47	Aglutinante/JRS
8.	Croscarmelose sódica NF (Ac-di-Sol)	2,40	30	Desintegrante /FMC
9.	Dióxido de silício coloidal NF (Cab-O-Sil M5P)	0,32	4,0	Agente de deslizamento /Cabot
10.	Esterato de magnésio NF	0,72	9,0	Lubrificante/Peter Greven
	Peso de Tablete Núcleo	100,0	1250	

Itens 1-5A são peneirados através de malha-16 Quadro Comil e misturados (Mistura 1). Item 5B é dissolvido em água e lentamente adicionado em Mistura 1 usando um misturador. Água adicional é adicionada e misturada. O material úmido é seco a 50°C por 12 h, moído usando a uma tela de malha 16 com espaçador apropriado, e seco até o LOD a 50°C ficar

abaixo de 0,5%p/p. Grânulos secos e material extra granular são transferidos para um misturador em V de 85 litros e misturados por 3 minutos.

Itens 7-9 são peneirados através de Quadro Comil usando peneira de malha 16 com espaçador apropriado.

5 Item 10 (lubrificante) é peneirado através de peneira manual de malha 30 e transferido para o misturador acima e misturado por 3 minutos. A mistura final é comprimida em tabletes usando uma máquina de compressão DC16 ajustada com perfuradores moldados para caplet 0,3750 x 0,8125. O peso de tablete alvo é de 1.250 mg com faixa de 3,0% e dureza de 10-20 Kp.

10 *B. Camada barreira*

Os tabletes comprimidos são revestidos com Opadry II white (Y-22-7719) de acordo com as instruções do fabricante para um ganho de peso de 1,5-2,0% p/p.

*C. Camada de famotidina*

15 Famotidina e Opadry II (Colorcon) são misturados em uma razão de 1:1 e a quantidade de famotidina da forma de dosagem unitária é aplicada por revestimento por pulverização.

*D. Camada de Sobre-Revestimento*

20 Opadry II white é aplicado sobre a camada de famotidina por revestimento por pulverização.

***17.8 Exemplo 8: Manufatura de Formas de dosagem unitária de ibuprofeno/famotidina***

Em uma versão, a forma de dosagem oral compreende muitas partículas pequenas de famotidina revestidas com uma camada barreira e situadas em uma matriz contendo ibuprofeno.

25 Uma suspensão de famotidina (75% de famotidina, 20% de Opadry, 5% de talco) é pulverizada sobre celulose microcristalina (Avicel PH 101) para um acúmulo de 100%. As partículas são revestidas com um revestimento barreira compreendido de Opadry II White (cat. # Y-22-7719) e

então revestidas com um revestimento protetor compreendido de PEG 6000 e celulose microcristalina (1:1).

Os grânulos de famotidina são misturados com os grânulos de ibuprofeno (preparados como descrito em Tabela 27, infra) em uma proporção que resulta em uma mistura de ibuprofeno:famotidina (800:26,6). Dióxido de silício coloidal, croscarmelose, celulose microcristalina silicificada, e estearato de magnésio são adicionados na mistura de ibuprofeno-famotidina, e a mistura resultante é comprimida em tabletes contendo 800 mg de ibuprofeno e 26,6 mg de famotidina (peso calculado).

Opcionalmente os tabletes podem ser revestidos com uma revestimento protetor (camada de sobre-revestimento).

Se Ibuprofen DC85 (BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemanha) é usado dióxido de silício coloidal, croscarmelose, celulose microcristalina silicificada podem ser omitidos.

### **17.9 Exemplo 9: Manufatura de Formas de Dosagem Unitária de Ibuprofeno/Famotidina**

Este exemplo descreve a manufatura de tablete contendo grânulos de ibuprofeno e grânulos de famotidina revestidos.

#### *A. Grânulo de Ibuprofeno*

TABELA 27

Item	Material	% p/p	mg/tablete	Função/Fornecedor
1.	Ibuprofeno 25 USP	68,96	800	API/BASF
2.	Lactose mono-hidratada NF (80M)	25,86	300	Aglutinante/Kerry Biosci
3.	Dióxido de silício coloidal NF (Cab-O- Sil M5P)	0,52	6	Agente de deslizamento/Cab ot
4.	Croscarmelose sódica NF Ac-di-Sol	2,59	30	Desintegrante/FMC
5A.	Hypromellose USP, Methocel E-5 LV Premium (Intragrangular em mistura seca)	1,55	18	Aglutinante/Dow
5B	Hypromellose USP, Methocel E-5 LV Premium (Intragrangular como solução)	0,52	6	Aglutinante/Dow
6.	Água Purificada USP		q.s.	Auxiliar de Processo
<b>Peso Total</b>		<b>100,0</b>	<b>1160</b>	

Itens 1-5A são peneirados através de malha16 Quadro Comil e misturados (Mistura 1). Item 5B é dissolvido em água e lentamente adicionado em Misturador 1 usando um misturador. Água adicional é adicionada e misturada. O material úmido é seco a 50°C por 12 h, moído usando uma tela de malha-16 com espaçador apropriado, e seco até o LOD a 50°C ficar abaixo de 0,5%p/p. Grânulos secos e material extra granular são transferidos para um misturador em V e misturados por 3 minutos.

### *B. Grânulo de Famotidina*

TABELA 28

Item	Material	% p/p	mg/tablete	Função/Fornecedor
<b>ETAPA-I (Granulação por Pulverização -Pulverização de Topo)</b>				
1	Celulose microcristalina NF (Avicel PH 101)	45,47	35,5	Material Inerte/FMC
2	Famotidina USP	34,05	26,6	Agente Ativo/DRL
3	Opadry II white (Y-22-7719)	9,09	7,1	Revestimento/Colorcon
4	Talco NF	2,30	1,8	Agente de deslizamento/Imperial
5	Água Purificada USP	N/A	q.s.	Auxiliar de Processo
<b>ETAPA-II (Revestimento Barreira - Pulverização de Fundo)</b>				
1	Opadry White (YS-1-7003)	9,09	7,1	Revestimento/Colorcon
2	Água Purificada USP	N/A	q.s.	Auxiliar de Processo
Peso Total		100,0	78,1	

10 Configurar o processador de leito fluidizado Glatt e adicionar celulose microcristalina no Glatt. Dispersar famotidina em água purificada sob agitação mecânica por 5 minutos. Adicionar Opadry seguido por talco e deixar misturando por 30 minutos. Homogeneizar a suspensão acima por 20-30 minutos. Manter misturação em velocidade lenta para evitar aprisionamento de ar.

15 Configurar bomba peristáltica e pulverizar a suspensão de droga completamente. Secar o produto em uma temperatura de produto ao redor de 40-44°C. Peneirar a famotidina granulada pulverizada através de malha #20 Quadro Comil.

20 Pulverizar suspensão de Opadry equivalente para ganho de peso de 10% no processador de leito fluidizado Glatt. Secar o produto final em uma temperatura de produto ao redor de 40-44°C. Descarregar e peneirar

através de malha #30 ASTM para remover algum aglomerado.

### *C. Misturação Final*

TABELA 29

Item	Material	% p/p	mg/tablete	Função/Fornecedor
1	Grânulos de Ibuprofeno	87,34	1160,0	Grânulo de Processo
2	Grânulos de Famotidina Revestidos	5,88	78,10	Grânulo de Processo
3	Prosolv SMCC 90	3,54	47,00	Diluente/JRS
4	Croscarmelose sódica NF	2,26	30,00	Desintegrante/FMC
5	Dióxido de silício coloidal NF	0,30	4,00	Agente de deslizamento/Cabot
6	Estearato de magnésio NF	0,68	9,00	Lubrificante/Peter Greven
Peso Total		100,0	1328,1	

5 Pesar quantidade apropriada de grânulos de ibuprofeno, grânulos de famotidina e os materiais extra-granulares. Misturar geometricamente grânulos de famotidina e ibuprofeno em misturadores apropriados.

10 Adicionar os materiais extra-granulares peneirados (Prosolv SMCC 90, croscarmelose sódica e dióxido de silício coloidal peneirados através de peneira de malha-16) nos grânulos acima e misturar por 3 minutos.

Peneirar estearato de magnésio através de peneira de malha 30 e transferir para o misturador acima e lubrificar por 3 minutos.

### *D. Formação de Tabletes*

15 Configurar a máquina de compressão DC-16 com perfuradores bissegmentados e comprimir a mistura em tabletes com peso alvo de 1,328 g, dureza de 10-20 Kp, tempo de desintegração menor do que 15 minutos.

### *E. Revestimento de Filme*

TABELA 30

Item	Material	% p/p	mg/tablete	Função/Fornecedor
1	Grânulos de Ibuprofeno/ Famotidina		1328,1	Grânulo de Processo /PIT
2	Opadry II White (85F18422)	3,0	39,90	Revestimento/Colorcon
3	Água Purificada USP		q.s.	Auxiliar de Processo/PIT
Peso Total		100,0	1368,0	

Dispersar Opadry II white (85 F18422) em água sob agitação mecânica. Continuar misturação por 45 minutos em velocidade baixa. Carregar aproximadamente 80-90 kg de tabletes comprimidos em Acella Cota com um recipiente de revestimento de 1,2 metros. Revestir os tabletes para um ganho de peso de 2,5-3,5% p/p seguindo parâmetros de revestimento ótimo.

Em outras modalidades relacionadas tabletes são preparados como acima exceto que a quantidade de qualquer componente não-API pode variar da quantidades acima até mais ou menos 10%. Por exemplo, o componente lactose mono-hidratada em Tabela 27 poderia variar dentro da faixa de cerca de 23,3 a cerca de 28,4. APIs podem variar em quantidades como descritas aqui alhures.

#### ***17.10 Exemplo 10: Estabilidade de Tablete de Ibuprofeno/Famotidina (800/26,6 mg) com Revestimentos Opadry***

Como descrito acima, uma camada barreira separando ibuprofeno e famotidina pode ser compreendida de ampla variedade de compostos. Muitos materiais de revestimento adequados estão comercialmente disponíveis como "Opadry" incluindo, por exemplo Opadry II White (Colorcon Code Y-22-7719) que contém HPMC, Glicerol, Polidextrose, Dióxido de titânio, Triacetato, e Macrogol; Opadry white (Colorcon Code YS-1-7003) HPMC 2910, PEG 400, Polissorbato 80, e Dióxido de titânio; e Opadry II White (Colorcon Code 85F18422) que contém PVA-parcial hidrolisado, Dióxido de titânio (E171), Macrogol 3350, e Talco.

Tabletes foram preparados essencialmente como descrito em Exemplo 9 ("Opadry White YS-1- 7003") ou essencialmente como descrito em Exemplo 8 (i.e., como em Exemplo 9 exceto que Opadry II [Y-22-7719] foi usado em vez de Opadry White na camada barreira e uma camada protetora adicional foi aplicada por revestimento com uma suspensão de PEG 6000 e celulose microcristalina [1:1] em água). Como mostrado em Tabela 31, uso de Opadry White na camada barreira deu resultados superiores

comparado com Opadry II White.

TABELA 31

EFEITO DE REVESTIMENTO BARREITA SOBRE ESTABILIDADE DE  
FAMOTIDINA (IMPUREZAS TOTAIS DE FAMOTIDINA)

Tempo	Opadry II (Y-22-7719)	Opadry White (YS-1-7003)
	Impurezas %	Impurezas %
Inicial	0,5	0,5
1 semana a 50°C	51,0	2,0
2 semanas a 40°C/UR75%	3,6	0,4
1 mês 40°C/UR75%	6,5	0,5

5 Todas publicações e documentos de patente (patentes, pedidos de patente publicados, e pedidos de patente não publicados) aqui citados são aqui incorporados como referências como se cada uma tal publicação ou cada um tal documento fosse específica e individualmente indicado para ser aqui incorporada(o) como referência. Citação de publicações e documentos de 10 patente não é arte anterior pertinente, nem constitui qualquer admissão quando aos conteúdos ou data dos mesmos. A invenção tendo sido agora descrita por meio de exemplo e descrição escritos, aqueles pessoas experientes na arte reconhecerão que a invenção pode ser praticada em uma variedade de modalidades e que a descrição e os exemplos precedentes são 15 para propósitos de ilustração e não de limitação das seguintes reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem unitária oral adequada para administração três vezes por dia a um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno, caracterizada pelo fato de compreender ibuprofeno e famotidina em uma razão em peso dentro da faixa de 29:1 a 31:1, sendo que o ibuprofeno e a famotidina estão em compartimentos separados da forma de dosagem unitária oral e sendo que o ibuprofeno e a famotidina estão formulados para liberação imediata.

5 2. Forma de dosagem unitária oral de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender de 775 mg a 825 mg de ibuprofeno e de 25 mg a 28 mg de famotidina.

10 3. Forma de dosagem unitária oral de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de 375 mg a 425 mg de ibuprofeno e de 12 mg a 14 mg de famotidina.

15 4. Forma de dosagem oral de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a famotidina está na forma de partículas pequenas cada uma circundada por uma camada barreira e distribuídas em uma matriz compreendendo ibuprofeno.

20 5. Uso de uma forma de dosagem unitária de ibuprofeno-famotidina como definida em qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizado pelo fato de ser para tratamento de uma condição responsiva ao ibuprofeno, sendo que o citado tratamento compreende administrar uma primeira dita dose unitária, uma segunda dita dose unitária, e uma terceira dita dose unitária a um indivíduo dentro de um período de 24 horas.

25 6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de ser para tratamento de artrite, dor crônica, dor aguda, dismenorréia ou inflamação aguda.

7. Forma de dosagem unitária oral, caracterizada pelo fato de compreender 25 mg a 28 mg de famotidina.

8. Forma de dosagem oral de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de também compreender uma droga antiinflamatória não-esteroidal, sendo que a dita NSAID e a dita famotidina estão em compartimentos separados da forma de dosagem unitária oral e ambas estão 5 formuladas para liberação imediata.

9. Uso de uma forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de ser para tratamento de um indivíduo com artrite, dor crônica, dor aguda, dismenorréia ou inflamação 10 aguda, sendo que dito tratamento compreende administrar uma primeira dita dose unitária, uma segunda dita dose unitária, e uma terceira dita dose unitária a um indivíduo dentro de um período de 24 horas.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sob risco elevado de desenvolver uma úlcera induzida por NSAID.

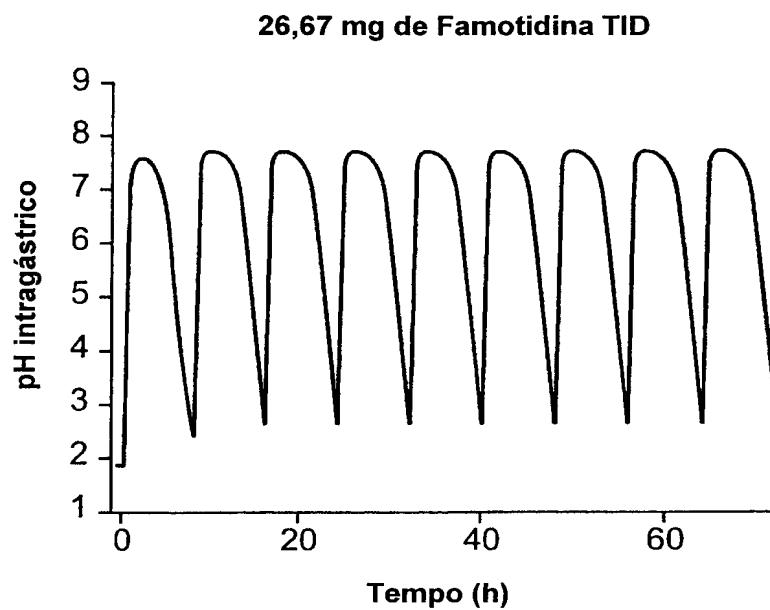


FIG. 1A

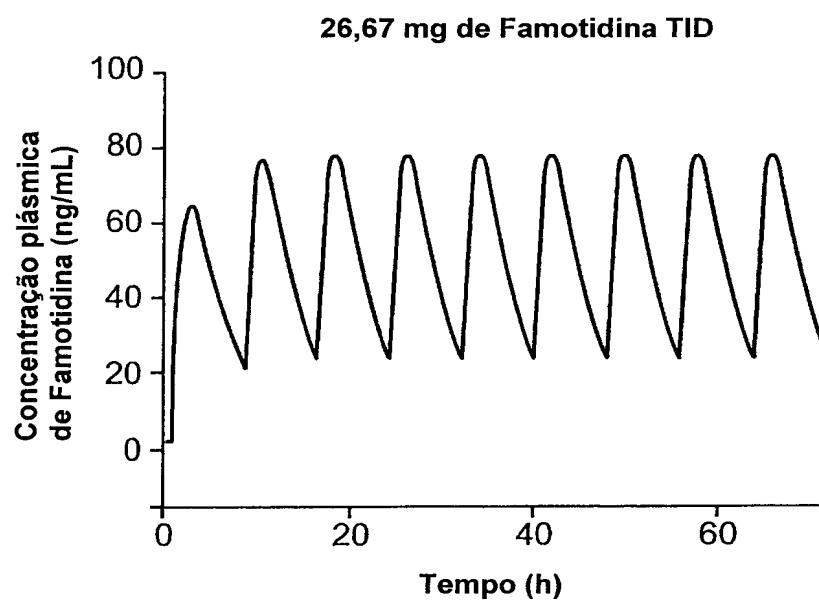
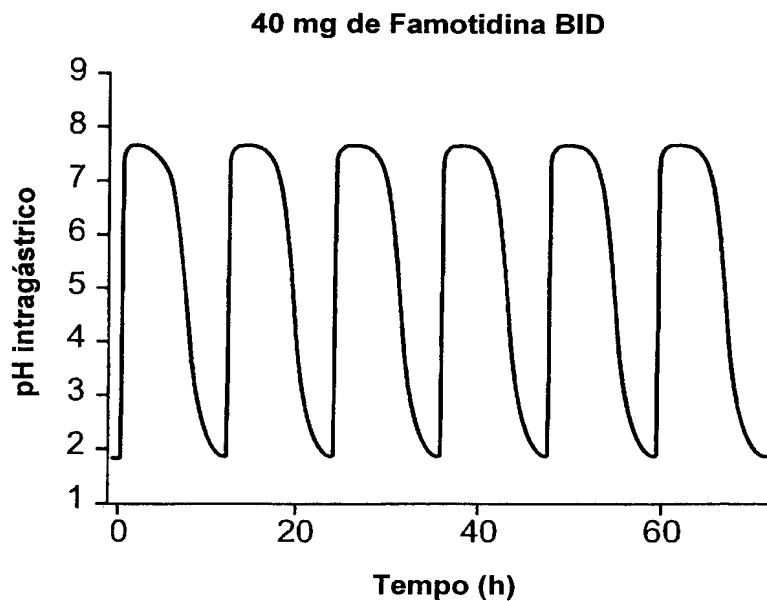
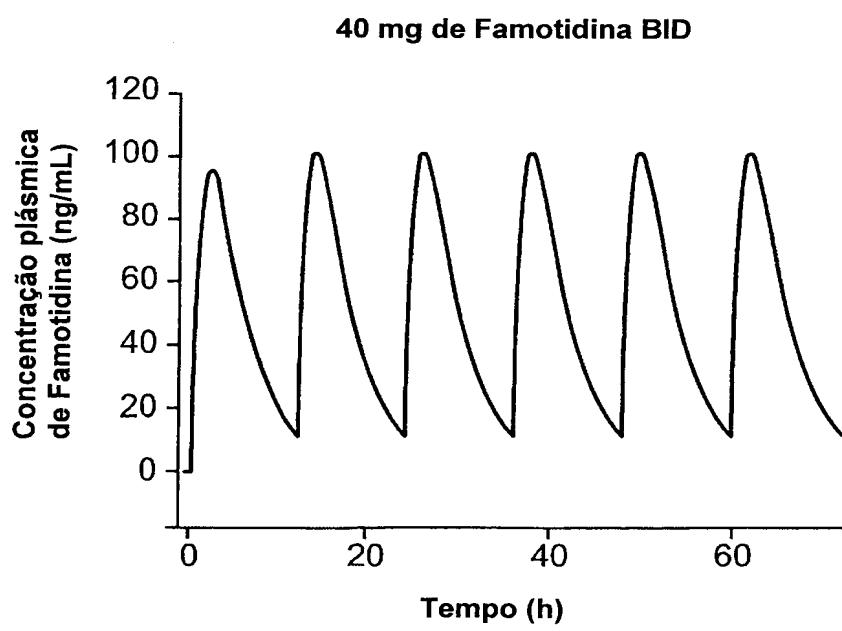


FIG. 1B



**FIG. 2A**



**FIG. 2B**

RESUMO**“FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA ORAL, E, USO DE UMA FORMA DE DOSAGEM UNITÁRIA”**

Um método para administração de ibuprofeno a um indivíduo em necessidade de tratamento com ibuprofeno é proporcionado, no qual uma forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ibuprofeno e uma quantidade terapeuticamente eficaz de famotidina é administrada três vezes por dia.