



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

(21) **PI0709382-9 A2**

(22) Data de Depósito: 15/03/2007
(43) Data da Publicação: 12/07/2011
(RPI 2114)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/192 2006.01
A61K 9/70 2006.01

(54) Título: **FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA
CONTENDO UM AGENTE ATIVO DE SABOR
MASCARADO**

(30) Prioridade Unionista: 16/03/2006 US 60/783,189

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Alexander Mark Schobel, Shyam Sundar Kumar
Sarma Vangala

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007006452 de 15/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/109057 de 27/09/2007

(57) Resumo: FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA CONTENDO UM AGENTE ATIVO DE SABOR MASCARADO presente invenção refere-se ao fornecimento de uma forma de dosagem sólida contendo um agente ativo de sabor mascarado. A forma de dosagem sólida pode ser fornecida como uma película solúvel em água que é passível de desintegração na cavidade oral para fornecer e liberar o agente ativo de sabor mascarado. A película desintegrável inclui ao menos um polímero solúvel em água e um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado. Também são fornecidos métodos destinados ao preparo da forma de dosagem sólida e ao uso da dosagem sólida para administrar uma dosagem eficaz de um agente ativo, como o cetoprofeno, para absorção pela cavidade oral.

**FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA CONTENDO UM AGENTE ATIVO DE SABOR
MASCARADO**

A presente invenção refere-se a formas de dosagem e liberação de um agente ativo. De acordo com certas 5 modalidades, a forma de dosagem sólida compreende uma película de desintegração oral ou um comprimido de desintegração oral para o fornecimento e liberação de um agente farmacologicamente ativo na cavidade oral. De acordo com modalidades adicionais, a película de desintegração 10 oral contém um ativo cetoprofeno de sabor mascarado para liberação na cavidade oral. A película oral contendo o cetoprofeno de sabor mascarado não possui sabor amargo, nem irrita a garganta.

ANTECEDENTES

15 O cetoprofeno é um fármaco antiinflamatório não esteróide bastante conhecido (NSAID). O cetoprofeno está comercialmente disponível na forma de comprimidos, que deve ser engolido com líquidos. A forma tradicional da dosagem em comprimido pode não ser apropriada para determinadas 20 classes de indivíduos, como a população de crianças e geriátrica que possuem dificuldades de deglutição. Além disso, a forma tradicional de dosagem em comprimido requer o acesso à água ou a outros líquidos potáveis para auxiliara a administração da forma de dosagem em comprimido.

25 Na tentativa de superar as dificuldades associados à auto-administração da forma tradicional em comprimido, formas de dosagem de desintegração oral, tais como películas finas ou comprimidos de desintegração oral para o fornecimento de um agente farmacologicamente ativo através 30 da cavidade oral, foram desenvolvidas. As películas finas

são geralmente formas de dosagem sólida em tiras finas que incorporam o agente farmacologicamente ativo, e que desintegram na cavidade oral para liberar o agente ativo que está incorporado à película. Uma extensa variedade de
5 agentes farmacologicamente ativos têm sido incorporados nas formas de dosagem de película fina desintegrável.

O cetoprofeno é um derivado do ácido propiônico e possui um sabor desagradavelmente amargo. O cetoprofeno também é conhecido por irritar a mucosa da garganta.
10 Conseqüentemente, as formas de película fina de desintegração oral contendo cetoprofeno ou a dosagem em comprimido de desintegração oral seriam consideradas indesejáveis pelos versados na técnica por serem impalatáveis.

15 A Publicação de Pedido de Patente US Nº 2002/0169212 revela uma solução estável de cetoprofeno em água para a medicação em massa de animais. A solução é preparada misturando cetoprofeno com uma base fraca comestível e água. A base fraca comestível é usada em combinação com
20 cetoprofeno na razão de 10 para 1 para solubilizar completamente e rapidamente o cetoprofeno em água fria. É revelado que os agentes flavorizantes ou adoçantes são adicionados à solução de cetoprofeno para aumentar a palatabilidade da solução. Esta publicação, no entanto, não
25 revela ou sugere uma forma de dosagem sólida contendo um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado.

Assim, persiste a necessidade na técnica de formas de dosagem sólida, como películas de desintegração oral, que forneçam uma dose efetiva do agente farmacologicamente
30 ativo cetoprofeno à cavidade oral, e que não sejam

acompanhados pelo sabor amargo característico do cetoprofeno ou irrite a mucosa oral ou da garganta.

SUMÁRIO

Uma forma de dosagem sólida é fornecida, sendo que a dita dosagem sólida compreende uma quantidade farmacologicamente eficaz de cetoprofeno ativo, um agente alcalino comestível e um veículo farmacologicamente aceitável.

De acordo com certas modalidades, a forma de dosagem sólida compreende uma película de desintegração oral que inclui uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno, um agente alcalino comestível e ao menos um polímero formador de película solúvel em água.

Um método para a preparação de uma forma de dosagem sólida também é fornecida, sendo que o método compreende misturar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno, um agente alcalino comestível e um veículo farmacologicamente aceitável para formar uma mistura, e formar uma forma de dosagem sólida a partir da mistura.

De acordo com certas modalidades, um método para preparar uma película de desintegração oral é fornecido, sendo que o método compreende preparar uma mistura que inclui um ativo de cetoprofeno e um agente alcalino comestível para aumentar o pH da mistura, e um líquido, combinando a mistura com pelo menos um polímero formador de película para formar uma mistura de polímero, e formar um película da mistura da polímero.

De acordo com as modalidades alternativas, o método para preparar uma película de desintegração oral compreende

misturar um ativo de cetoprofeno, ao menos um polímero formador de película e um líquido para formar uma mistura, aumentar o pH da mistura com um agente alcalino comestível e formar uma película a partir da mistura.

5 De acordo com modalidades alternativas adicionais, o método para preparar uma película de desintegração oral inclui misturar ao menos um polímero formador de película e um líquido para formar uma mistura, adicionar uma base comestível, aumentar o pH da mistura, adicionar um ativo de
10 cetoprofeno à mistura e formar uma película a partir da mistura.

De acordo com modalidades adicionais, um método para administrar um agente ativo é fornecido, sendo que o método compreende fornecer uma forma de dosagem sólida que inclui
15 um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado, e introduzir a dita forma de dosagem sólida na cavidade oral.

De acordo com certas modalidades, o método de administração de um agente ativo compreende fornecer películas de desintegração oral que inclui um ativo de
20 cetoprofeno de sabor mascarado, e introduzir a dita película na cavidade oral.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Uma forma de dosagem sólida, como uma película de desintegração oral, para fornecer e liberar um agente
25 farmacologicamente ativo na cavidade oral é fornecida. A forma de dosagem sólida compreende uma quantidade farmacologicamente eficaz de ativo de cetoprofeno, e uma base ou agente alcalino comestível, e um veículo farmacologicamente aceitável. O agente ou base alcalina
30 comestível é incluída em quantidade eficaz para elevação do

pH da mistura, compreendendo um ativo de cetoprofeno, que resulta no mascaramento do sabor do ativo de cetoprofeno. A película de desintegração oral fornece e libera uma quantidade farmacologicamente eficaz de um agente ativo de cetoprofeno na cavidade oral.

De acordo com certas modalidades, as composições de película oral para o fornecimento e liberação de um agente farmacologicamente ativo contêm ao menos um agente formador de película, e uma base ou agente alcalino comestível, e uma quantidade farmacologicamente eficaz de um agente de cetoprofeno para fornecer e liberar na cavidade oral de um indivíduo, de modo que o ativo de cetoprofeno possa ser absorvido.

A forma da dosagem pode ser uma película de uma única camada ou uma película com múltiplas camadas, que compreende ao menos um polímero formador de película solúvel em água, uma base ou agente alcalino comestível e uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado. A película desintegra quando aplicada à cavidade oral para liberar o agente ativo de cetoprofeno de sabor mascarado, que em seguida é deglutido para ser absorvido.

A película oral compreende ao menos um polímero formador de película solúvel em água. Os polímeros formadores de película solúveis em água que são adequados à preparação das películas de desintegração oral incluem, mas não se limitam a, celulose, derivados da celulose, óxidos polialquilenos, polialquileno glicóis, gomas de ocorrência natural ou sintética, polímeros de ácidos acrílicos, copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido

metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, poliacrilamidas, carrageno, pullunan, polivinil pirrolidona, álcool de polivinila, ácido algínico, sais de ácido algínico, polímeros de carboxivinil e combinações
5 dessas misturas.

Sem restrições, os derivados de celulose adequados que podem ser usados no preparo das películas de desintegração oral incluem alquil celulosas, como metil celulose e etil celulose, alquil celulosas substituídas, como carboxietil
10 celulose, hidróxipropil celulose, hidróxipropil metilcelulose, carboximetil celulose, sais de celulosas alquila substituídas, como carboximetil celulose de sódio e misturas dos mesmos.

Sem restrições, as gomas adequadas que podem ser
15 usadas no preparo das películas de desintegração oral incluem goma de xantano, goma de tragacanto, goma de guar, goma de acácia, goma arábica e misturas dos mesmos.

De acordo com certas modalidades, os polímeros formadores de película podem estar presentes na película oral seca em quantidade na faixa de cerca de 5 por cento em peso (%p.) até cerca de 75 % p., com base no peso total da película oral seca. De acordo com outras modalidades, os polímeros formadores de película podem estar presentes na película seca em quantidade na faixa de cerca de 10%p. a
20 cerca de 60%p., com base no peso total da película oral seca. De acordo com modalidades adicionais, os polímeros formadores da película podem estar presentes na película seca em quantidade na faixa de cerca de 20%p. a cerca de 40%p., com base no peso total da película oral seca.

30 De acordo com certas modalidades ilustrativas, a

película de desintegração oral compreende uma mistura de polímeros de metilhidróxipropil celulose e/ou polímeros de hidróxi-propila. Sem restrições, um polímero de hidróxipropil celulose para uso em película oral está
5 comercialmente disponível na Divisão Aqualon de Hercules sob a denominação comercial KLUCEL. Os polímeros de hidróxipropil celulose do KLUCEL são polímeros de celulose éter não-iônicos, solúveis em água que são formados pela reação da celulose com o óxido de propileno. Os polímeros
10 de KLUCEL são solúveis em uma variedade de solventes polares e água. Os polímeros de KLUCEL são seguros e eficazes para uso em aplicações farmacêuticas.

Os polímeros de metilhidróxipropil celulose para uso em película oral estão comercialmente disponível na The Dow
15 Chemical Company sob a denominação comercial METHOCEL. Um polímero do METHOCEL particularmente adequado que pode ser usado na película oral é o METHOCEL E50. O METHOCEL E 50 é um polímero de metilhidróxipropil celulose de peso molecular aproximado de 30.000. Outro polímero do METHOCEL
20 adequado que pode ser usado na película oral é o METHOCEL E5. Adicionalmente, os polímeros de metilhidróxipropil celulose para uso na preparação da película oral estão comercialmente disponível na Divisão Aqualon de Hercules sob a denominação comercial BENECEL. Diversas outras fontes
25 de hidróxipropil celulose e hidróxipropil celulose-metila estão disponíveis, e um indivíduo basicamente versado na técnica pode facilmente selecionar uma fonte adequada de polímeros de hidróxipropil celulose e hidróxipropil celulose-metila.

30 As películas de desintegração oral compreendem ao

menos um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado em quantidade suficiente para reduzir ou aliviar a dor. A expressão "cetoprofeno de sabor mascarado" se refere ao ativo de cetoprofeno alterado dotado de uma característica
5 de sabor diferente do sabor característico de um ativo de cetoprofeno inalterado. De acordo com os métodos descritos, o mascaramento do sabor do ativo de cetoprofeno é obtido elevando o pH do ativo de cetoprofeno em quantidade eficaz de uma base ou agente alcalino comestível
10 farmacologicamente aceitável.

Qualquer agente de pH farmacologicamente aceitável pode ser utilizado para elevar o pH do ativo de cetoprofeno. Para fins ilustrativos, os agentes aceitáveis que podem ser utilizados na elevação do pH do ativo de
15 cetoprofeno incluem hidróxidos, bicarbonatos comestíveis, carbonatos comestíveis, tampões e misturas dos mesmos.

Os bicarbonatos comestíveis adequados incluem, sem restrições, bicarbonatos de metal alcalino, como bicarbonato de sódio e bicarbonato de potássio.

20 Os carbonatos comestíveis adequados incluem, sem restrição, os carbonatos de metal alcalino, como carbonato de cálcio, carbonato de sódio e carbonato de potássio.

Sem restrições, o hidróxido de sódio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de magnésio, o hidróxido de potássio e
25 as misturas dos mesmos podem constituir o(s) hidróxido(s) usado(s) na elevação do pH de um ativo de cetoprofeno.

Agentes tamponantes, como, sem limitações, tampões de fosfato e tampões de citrato também podem ser usados para elevar o pH do ativo de cetoprofeno. Os tampões adequados
30 de citrato ou fosfato incluem, sem limitações, tampões de

citrato de metal alcalino e tampões de fosfato de metal alcalino.

Sem limitações, os aminoácidos alcalinos, como arginina e lisina podem ser usados para elevar o pH do ativo de cetoprofeno a fim de preparar uma forma de dosagem sólida contendo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado.

Em certas modalidades, a quantidade de ativo de cetoprofeno incluído na película oral está na faixa de cerca 3 mg até cerca de 75 mg por dose unitária. De acordo com outras modalidades, a quantidade de ativo de cetoprofeno incluída na película oral está na faixa de cerca de 10 mg a cerca de 75 mg por dose unitária. De acordo com modalidades adicionais, a quantidade de ativo de cetoprofeno incluída na película oral está na faixa de cerca de 25 mg a cerca de 75 mg por dose unitária. Outras modalidades adicionais incluem ativo de cetoprofeno na película oral na quantidade de cerca de 3 mg a cerca de 25 mg por dose unitária ou de cerca de 10mg a cerca de 15 mg de cetoprofeno por dose unitária. Não obstante essas dosagens ilustrativas, um indivíduo basicamente versado na técnica pode facilmente selecionar outras dosagens farmacologicamente eficazes de cetoprofeno conforme requerido por forma de dosagem unitária.

As películas de desintegração oral podem conter um ou mais dos seguintes componentes: agentes modificadores de sabor complementares, agentes bioadesivos, agentes tamponantes, agentes colorantes, agentes estabilizantes, cargas inertes, agentes emulsificantes, intensificadores de permeação, plastificantes e conservantes.

Sem limitações, os agentes adicionais modificadores de sabor adequados para uso na película de desintegração oral incluem flavorizantes, adoçantes e misturas dessas substâncias. Os agentes modificadores de sabor adequados
5 incluem, mas não se restringem a, óleos essenciais ou extratos solúveis em água de mentol, gualtéria, menta, vanilina, cereja, doce de manteiga, chocolate, canela, cravo-da-índia, limão, laranja, framboesa, rosa, pimenta, herbáceo, frutas, morango, uva, abacaxi, baunilha, hortelã,
10 pêssego, papaia, manga, coco, maçã, café, ameixa, melancia, nozes, chá verde, toronja, banana, manteiga, camomila, açúcar, dextrose, lactose, manitol, sucrose, sucralose, xilitol, malitol, aspartame, sacarina, sorbitol, sacarina de sódio, ciclamato de sódio, acesulfame, mel e misturas
15 dos mesmos.

Sem limitações, os corantes adequados para uso na película de desintegração oral incluem pigmentos, corantes, cores naturais de alimentos que são apropriadas para aplicações em alimentos e fármacos, como agentes colorantes
20 FD&C e misturas dos mesmos.

Sem limitações, os agentes estabilizantes adequados para uso na película de desintegração oral incluem agentes quelantes. Os agentes quelantes são usados para impedir a oxidação da película de desintegração oral. Um agente
25 quelante particularmente benéfico é o ácido etileno diamino tetra acético (EDTA). Todos os agentes quelantes que podem ser incorporados em uma preparação farmacêutica sólida pode ser usada na película oral.

As composições da película oral podem opcionalmente
30 incluir uma ou mais cargas inertes solúveis em água. Sem

limitações, as cargas inertes solúveis em água adequadas para uso na película de desintegração oral incluem manitol, xilitol, glucose, frutose, sucrose, sucralose, lactose, trealose, maltodextrina, dextrano, dextrina, amidos modificados, dextrose, sorbitol, dextratos e misturas dos mesmos.

Sem limitações, os agentes emulsificantes adequados para uso na película de desintegração oral incluem solubilizantes, agentes umectantes e modificadores de liberação. Os agentes emulsificantes adequados incluem, mas não se restringem a, derivados do óleo de castor, álcool cetil, etanol, óleos vegetais hidrogenados, álcool de polivinila, simeticona, éster de sorbitan, monoestearato de gliceril, éteres de polioxietileno alquil, estearato de polioxietileno, poloxamer e misturas dos mesmos.

As composições de película oral podem incluir ao menos um plastificante. Os plastificantes adequados que podem ser incluídos na composição da película incluem, mas não se limitam a, glicóis de alquilenos, polialquilenos glicóis, glicerol, triacetina, monoglicerídeo deacetilado, polietileno glicol, dietil salato, trietil citrato e outros semelhantes.

As películas bucais também podem incluir opcionalmente um ou mais "intensificadores de permeação". Um "intensificador de permeação" é um composto natural ou sintético que facilita a absorção de um agente ativo através da superfície da mucosa. A frase "um ou mais" pretende significar que um simples intensificador de permeação, ou combinações ou misturas de mais de um intensificador de permeação, pode ser incluído na película

oral.

A composição da película oral também pode incluir um ou mais conservantes. Um conservante adequado inclui, mas não se limita a, hidroxianisol butilado (BHA),
5 hidroxitolueno butilado (BHT), parabeno, derivados do parabeno, ácido sórbico, sais de ácido sórbico, benzoato de sódio, ácido propiônico, sais de ácido propiônico, ácido acético, sais de ácido acético e misturas dos mesmos.

Os métodos para preparação de uma forma de dosagem
10 sólida compreendem a combinação de uma quantidade farmacologicamente ativa do ativo de cetoprofeno com uma base ou agente alcalino comestível, e um veículo farmacologicamente aceitável é fornecida. De acordo com certas modalidades, um método para preparar uma película de
15 desintegração oral contendo um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado é fornecido. Um método para preparar uma película de desintegração oral contendo um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado inclui preparar uma mistura contendo um ativo de cetoprofeno e um líquido, elevar o pH
20 da mistura adicionando-se um material alcalino ou básico, incorporar à mistura ao menos um polímero formador de película para formar uma mistura polimérica, e formar uma película decorrente da mistura polimérica.

Um método alternativo para preparar uma película oral
25 contendo um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado inclui misturar um ativo de cetoprofeno com pelo menos um polímero formador de película para formar uma mistura líquida, elevar o pH da mistura adicionando-se um material alcalino ou básico, e formar uma película decorrente da mistura.

30 Um método ilustrativo adicional para preparar uma

película oral contendo um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado inclui adicionar ao menos um polímero formador de película a um líquido de modo a formar uma mistura, elevar o pH da mistura do polímero formador de película com o líquido, adicionar um ativo de cetoprofeno à mistura isoladamente ou misturado em um líquido, e formar uma película a partir da mistura. Sem restrições, o líquido pode ser água, solução hidroalcoólica ou um álcool.

A mistura homogênea dos componentes da película é desgaseificada e é aplicada como revestimento uniforme sobre um substrato moldado dotado de uma espessura pré-determinada, e posteriormente é submetida à secagem. Como alternativa, a mistura homogênea pode ser extrusada para formar uma película sobre um substrato moldado. A película seca preparada em decorrência da moldagem ou da extrusão é cortada em vários tamanhos de modo a produzir unidades de dosagem individuais. A película seca pode ser cortada por meio de qualquer método de corte conhecido, como, por exemplo, matriz de corte, corte à lâmina ou corte mecânico.

As suspensões de cetoprofeno em água geralmente possuem um pH de cerca de 3,9. A fim de eliminar o sabor amargo e a irritação da garganta causada pelo cetoprofeno, o pH do cetoprofeno é ajustado a um pH de cerca de 5,5 ou superior. De acordo com certas modalidades, o pH do cetoprofeno é ajustado para um pH na faixa de cerca de 5,5 a cerca de 9. De acordo com modalidades adicionais, o pH do cetoprofeno é ajustado para um pH na faixa de cerca de 6,5 a cerca de 8,5. De acordo com modalidades adicionais, o pH do cetoprofeno é ajustado para um pH na faixa de cerca de 6,6 a cerca de 8,2.

Também são fornecidos métodos para empregar a película desintegrável na administração de uma dose farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno na cavidade oral de um indivíduo. De acordo com modalidades 5 ilustrativas, o método inclui usar a película desintegrável para administrar uma dose eficaz de um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado na cavidade oral de um indivíduo para suavizar os sintomas associados à inflamação e à dor. Com o objetivo de ilustrar, e não de limitar, a película fina 10 oral contendo o ativo de cetoprofeno de sabor mascarado pode ser usada para administrar uma quantidade farmacologicamente ativa de cetoprofeno no tratamento dos sintomas associados à osteoartrite, tendinite aguda, bursite e condições semelhantes.

15 A forma de dosagem em película fina é aplicada à cavidade oral e pode aderir às superfícies da mucosa, como bochechas, palato ou língua, assim que o indivíduo fechar a boca. A película desintegra e libera o ativo de cetoprofeno para absorção.

20 EXEMPLOS

Os seguintes exemplos são descritos de modo a ilustrar também as películas bucais e os métodos de preparo. Os exemplos abaixo, entretanto, não devem ser interpretados de modo a constituir qualquer tipo de limitação a presente 25 invenção.

Exemplo 1

Preparou-se uma solução de cetoprofeno de sabor mascarado. Resumindo, 100 mg de cetoprofeno foram adicionados a cerca de 1,2 g de 0,5 N NaOH para formar uma 30 solução clara. A solução de cetoprofeno foi diluída até 95

ml usando água destilada. O pH da solução diluída foi ajustado ao pH de 6,62 usando 1 N HCl e 0,5 N NaOH. A solução de pH ajustado do cetoprofeno tinha pouco ou nenhum sabor amargo ou provocou irritação à garganta.

5 Exemplo 2

Preparou-se uma solução de cetoprofeno de sabor mascarado como no Exemplo 1. Resumindo, 100 mg de cetoprofeno foram adicionados a cerca de 1,2 g de 0,5 N NaOH para formar uma solução clara. A solução de cetoprofeno foi diluída até 95 ml usando água destilada. O pH da solução diluída foi ajustado ao pH de 6,62 usando 1 N HCl e 0,5 N NaOH. O pH da solução foi ajustado ao pH de 8,15 usando 1% (p/v) de bicarbonato de sódio. A solução de pH ajustado do cetoprofeno tinha pouco ou nenhum sabor amargo ou provocou irritação à garganta.

15 EXEMPLO 3

Preparou-se uma solução de cetoprofeno de sabor mascarado. Resumindo, 1 g de cetoprofeno foi adicionado a cerca de 12,4 g de 0,5 N NaOH para formar uma solução clara. A solução de cetoprofeno foi diluída até 500 ml usando água destilada e o pH da solução foi ajustado ao pH de 6,6 usando 1 N HCl e 0,5 N NaOH. A solução de pH ajustado do cetoprofeno tinha pouco ou nenhum sabor amargo ou provocou irritação à garganta.

25 Exemplo 4

Preparou-se uma solução de cetoprofeno de sabor mascarado como no Exemplo 2. Resumindo, 1 g de cetoprofeno foi adicionado a cerca de 12,4 g de 0,5 N NaOH para formar uma solução clara. A solução foi diluída até 500 ml usando água destilada e o pH da solução foi ajustado ao pH de 6,6

usando 1 N HCl e 0,5 N NaOH. O pH da solução foi ajustado ao pH de 8,15 usando 5%(p/v) de bicarbonato de sódio. A solução de pH ajustado do cetoprofeno tinha pouco ou nenhum sabor amargo ou provocou irritação à garganta.

5 **Exemplo 5**

Uma película de desintegração oral contendo um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado foi produzida a partir da seguinte fórmula de ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Gramas</u>
Methocel E5	5,4
Methocel E50	9,8
Klucel JF	2,9
Maltrin M180	6,8
Revestimento Puro Instantâneo B793	6,5
Sorbitol	6,5
PEG 400	8,4
Avicel PH102	6,2
Sucralose	9,7
Sabor Canela	0,8
FD&C Vermelho nº 40	0,15

O cetoprofeno foi adicionado à mistura de ingredientes
 10 acima. O pH da solução de cetoprofeno era de 3,78. A
 mistura foi moldada sobre um substrato de papel adequado e
 em seguida submetida à secagem. A película foi analisada e
 cortada de modo a obter uma forma de dosagem contendo 4 mg
 de cetoprofeno ativo. O peso geral da película oral
 15 contendo 4 mg de cetoprofeno foi de 36,4 g.

Exemplo 6

Uma película de desintegração oral contendo um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado foi produzida a partir da

seguinte fórmula de ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Gramas</u>
Methocel E5	5,4
Methocel E50	9,8
Klucel JF	2,9
Maltrin M180	6,8
Revestimento Puro Instantâneo B793	6,5
Sorbitol	6,5
PEG 400	8,4
Avicel PH102	6,2
Sucralose	9,7
Sabor Canela	0,8
FD&C Vermelho nº 40	0,15

O cetoprofeno foi adicionado à mistura de ingredientes acima. O pH da solução de cetoprofeno foi ajustado para 8,02 usando NaOH, NaHCO₃ e HCl. A mistura foi moldada sobre um substrato de papel adequado e em seguida submetida à secagem. A película foi analisada e cortada de modo a obter uma forma de dosagem contendo 4 mg de cetoprofeno ativo. O peso geral da película oral contendo 4 mg de cetoprofeno foi de 42,8 g.

A película fina contendo cetoprofeno preparada segundo os Exemplos 5 e 6 acima foi testada usando oito voluntários. Os números a seguir foram atribuídos na avaliação do grau de irritação ao palato:

<u>Descrição</u>	<u>Número</u>
Não irritante	0
Levemente irritante	1
Irritante	2
Bastante Irritante	3

Extremamente irritante	4
------------------------	---

Os resultados do teste de palatabilidade para as películas finas preparadas de acordo com os Exemplos 5 e 6 estão a seguir:

	<u>Exemplo 5</u>	<u>Exemplo 6</u>
pH	3,78	8,02
Indivíduo do Teste A	3	1
Indivíduo do Teste B	2	0
Indivíduo do Teste C	1	1
Indivíduo do Teste D	1	0
Indivíduo do Teste E	2	0
Indivíduo do Teste F	2	0,5
Indivíduo do Teste G	1	1
Indivíduo do Teste H	2	1
Média	1,75	0,56

Em média, as películas bucais contendo um agente ativo de cetoprofeno sem mascaramento de sabor foram três vezes mais irritantes do que as películas bucais contendo um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado. Esses resultados demonstram claramente a palatabilidade de uma película oral fina contendo um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado.

10

Exemplo 7

Uma película de desintegração oral contendo um ativo

de cetoprofeno de sabor mascarado foi produzida a partir da seguinte fórmula de ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Gramas</u>
Methocel E5	1,368
Methocel E50	2,47
Klucel JF	0,722
Maltrin M180	1,71
Revestimento Puro Instantâneo B793	1,71
Sucralose	2,47
Sorbitol	1,634
PEG 400	2,128
Avicel PH102	1,568
Sabor Cereja	0,19
FD&C Vermelho nº 40	0,038
Água	47,348

47,348 gramas de água deionizada foram vertidos em um recipiente de aço inoxidável e aquecidos em placa quente até 80°C sob agitação. Foram adicionados à solução aquosa 0,038 g do agente colorante FD&C Vermelho nº 40, 1,368 g de METHOCEL E5, 2,47 g de METHOCEL E50, 0,722 g de KLUCEL JF, 1,17 g de Maltrin M 180, e 1,71 g de Revestimento Instantâneo Puro B793, e misturados em velocidade elevada.

O recipiente de aço inoxidável foi removido da chapa quente e transferido para banho maria e resfriado. Após o resfriamento, o recipiente de aço inoxidável foi removido do banho maria e disposto em um banho de gelo e misturado. O recipiente de aço inoxidável foi removido do banho de gelo, e adicionou-se 2,47 g de sucralose, 1,634 g de sorbitol, 2,128 g de PEG 400, 0,19 g de sabor cereja, 1,568 g de AVICEL PH 102 sob agitação.

Uma solução de cetoprofeno foi preparada adicionando 7,2 g a suficientes 0,5 N NaOH para obter 7,2 g de cetoprofeno na solução. A solução de cetoprofeno foi adicionada à mistura de ingredientes da película. O pH da
5 mistura de película fina contendo a solução de cetoprofeno foi ajustado até 6,7 com 1 N HCl. Uma solução a 5% (p/v) de bicarbonato de sódio foi usada em seguida para ajustar o pH da mistura completa em 7,7.

A película oral contendo o cetoprofeno e de pH
10 ajustado tinha sabor adocicado. A película não possuía traço de sabor amargo e não causou irritação à garganta.

As películas de desintegração oral são benéficas para o fornecimento de uma dose farmacologicamente ativa de cetoprofeno a um indivíduo. As películas de desintegração
15 oral podem ser auto-administradas por um indivíduo quando precisar aliviar a dor ou o desconforto associado à inflamação.

Enquanto a forma de dosagem sólida contendo ativo de cetoprofeno de sabor mascarado foi descrita com relação às
20 modalidades ilustrativas de película de desintegração oral, um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado pode ser incorporado em uma diversidade de formas de dosagem sólida farmacologicamente aceitável de desintegração oral. Os comprimidos de desintegração oral, ao contrário da forma de
25 dosagem em comprimido tradicional, desintegram rapidamente na cavidade oral e liberam o ativo para ser engolido.

Uma mistura de cetoprofeno contendo cetoprofeno e uma base ou agente alcalino comestível pode ser incorporada em comprimidos de desintegração oral. Os comprimidos de
30 desintegração oral podem ser preparados usando diversos

métodos ilustrativos.

De acordo com uma modalidade ilustrativa, os comprimidos de desintegração oral podem ser preparados formando uma mistura de substâncias dispersíveis em água ou solúveis em água, como polímeros ou sacarídeos. O cetoprofeno pode ser incorporado a esta mistura junto com um agente alcalino comestível para ajustar o pH acima de 5,5. Esta mistura pode ser liofilizada para formar uma matriz, que pode facilmente desintegrar na presença de água devido à natureza porosa do pélete liofilizado.

Como alternativa, o líquido na mistura pode ser evaporado por aquecimento ou secagem a vácuo. No lugar da água também podem ser usados solventes alcoólicos ou hidroalcoólicos. Materiais como gelatina, dextrano, dextrina, alginatos, álcool de polivinila, polivinilpirrolidona, sacarídeos, trealose, manitol, sorbitol, eritritol, celuloses, Agar ou misturas dos mesmos podem ser usadas para preparar o comprimido de desintegração oral contendo cetoprofeno que é palatável sem causar irritação à garganta ou amargor. Assim como a película de desintegração oral, uma grande variedade de ingredientes opcionais pode ser adicionada, como flavorizantes e adoçantes a fim de melhorar o sabor do comprimido de desintegração oral.

De acordo com modalidades adicionais ilustrativas, um comprimido de desintegração oral contendo um ativo de cetoprofeno pode ser preparado fornecendo um pó(s) farmacologicamente aceitável capaz de ser concentrado na forma de comprimido de desintegração oral, e combinando o cetoprofeno de pH elevado com o pó. O pó contendo a mistura

de cetoprofeno adicionada ao mesmo é concentrado em seguida formando uma forma de dosagem em comprimido de desintegração oral. Como o objetivo de ilustrar, os alcoóis de açúcar ou sacarídeos, como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, sorbitol, frutose, lactose, glucose, sucrose, trealose, dextrose, maltose, isomalte, hidralisato de amido, polidextrose junto de, opcionalmente, celulose ou desintegrantes, como crospovidona, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose baixa substituída podem ser concentrados para formar uma forma de dosagem em comprimido de desintegração oral. Uma mistura de cetoprofeno em um líquido contendo um material alcalino comestível para obter pH acima de 5,5 pode ser adicionada à mistura em pó. A mistura de cetoprofeno pode ser aplicada à mistura em pó aspergindo ou mistura os pós. A adição da mistura de cetoprofeno pode ocorrer durante a granulação dos pós. A mistura do pó e do ativo de cetoprofeno pode em seguida ser concentrada diretamente em um comprimido de desintegração oral. Os lubrificantes, como o ácido esteárico e o estearato de magnésio, podem ser opcionalmente adicionados antes ou durante o processo de compressão. Agentes flavorizantes ou adoçantes também podem ser adicionados para favorecer a palatabilidade do comprimido de desintegração oral.

Podem ocorrer variações dos processos acima na preparação do comprimido de desintegração oral. Independentemente do processo específico e da composição da preparação do comprimido de desintegração oral, com base na presente descrição, um indivíduo versado na técnica poderia adicionar cetoprofeno a um agente alcalino comestível para

obter um comprimido de desintegração oral com boa palatabilidade.

Enquanto a presente invenção é descrita associada a determinadas modalidades ilustrativas, é preciso
5 compreender que outras modalidades similares podem ser usadas, ou modificações ou alterações podem ser realizadas nas modalidades descritas para executar a mesma função da presente invenção, sem se afastar da mesma. Ainda mais, todas as modalidades reveladas não são necessariamente uma
10 alternativa, já que várias modalidades da invenção podem ser combinadas para fornecer as características desejadas. Um indivíduo versado na técnica pode imprimir variações sem se afastar do escopo e do espírito da invenção. Portanto, a presente invenção não deve se limitar a uma única
15 modalidade ilustrativa, e sim ser interpretada dentro de um escopo abrangente, de acordo com as discriminações contidas nas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem sólida caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) um agente alcalino comestível;

5 (b) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno; e

(c) um veículo farmacologicamente aceitável.

2. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita
10 forma de dosagem sólida ser uma película de desintegração oral.

3. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a película de desintegração oral compreende:

15 (a) um agente alcalino comestível;

(b) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno; e

(c) ao menos um polímero formador de película solúvel em água.

20 4. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que polímero formador de película solúvel em água é selecionado do grupo que consiste de celulose, derivados da celulose, óxidos de polialquilenos, polialquileno glicóis, gomas de ocorrência
25 natural ou sintética, polímeros ácidos acrílicos, copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, poliacrilamidas, carrageno, pullunan, polivinil pirrolidona, álcool de polivinila, ácido algínico, sais de
30 ácido algínico, polímeros de carboxivinil e misturas dos

mesmos.

5. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o derivado de celulose é selecionado do grupo que consiste de alquil celulosas, alquil celulosas substituídas, sais de alquil celulose substituída e misturas dos mesmos.

6. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o derivado de celulose é uma alquil celulose substituída.

10 7. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a dita alquil celulose substituída é selecionada do grupo que consiste em hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, carboximetil celulose e
15 misturas dos mesmos.

8. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que os polímeros de alquil celulose substituída são polímeros de hidroxipropil metilcelulose.

20 9. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a película de desintegração oral compreende uma mistura de dois ou mais polímeros de hidroxipropil metilcelulose diferentes.

25 10. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada ainda pelo fato de que ao menos um agente selecionado do grupo que consiste de agentes bioadesivos, agentes colorantes, agentes estabilizantes, cargas inertes, agentes emulsificantes, intensificadores de permeação, plastificantes e
30 conservantes e misturas dos mesmos.

11. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida caracterizado pelo fato de que compreende formar uma mistura de um agente alcalino comestível, uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno, e um
5 veículo farmacologicamente aceitável; e formar uma forma de dosagem sólida a partir da mistura.

12. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que compreende:

10 (a) preparar uma mistura compreendendo um ativo de cetoprofeno e um líquido;

(b) elevar o pH da solução;

(c) incorporar à mistura ao menos um polímero formador de película para formar uma mistura polimérica; e

15 (d) formar uma película a partir da mistura polimérica;

13. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o líquido é água.

20 14. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que compreende elevar o pH da mistura com um agente alcalino comestível.

25 15. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o agente alcalino comestível é selecionado do grupo que consiste de hidróxidos, hidróxido, bicarbonatos comestíveis, carbonatos comestíveis, tampões de fosfato, tampões de citrato, aminoácidos alcalinos e
30 misturas dos mesmos.

16. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o bicarbonato comestível é o bicarbonato de sódio.

5 17. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o pH da dita solução de cetoprofeno é elevado a um pH de cerca de 5,5 ou superior.

10 18. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o pH da dita solução de cetoprofeno é elevado a um pH de cerca de 6 a cerca de 9.

15 19. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o pH da dita solução de cetoprofeno é elevado a um pH de cerca de 6,5 a cerca de 8,5.

20 20. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o polímero formador de película é selecionado a partir do grupo que consiste de celulose, derivados da celulose, óxidos de polialquilenos, polialquileno glicóis, gomas de ocorrência natural ou sintética, polímeros de ácidos acrílicos, copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros
25 de ácido metacrílico, poliacrilamidas, carrageno, pullunan, polivinil pirrolidona, álcool de polivinila, ácido algínico, sais de ácido algínico, polímeros de carboxivinil e combinações dessas misturas.

30 21. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado

pelo fato de que o derivado de celulose é selecionado de um grupo que consiste de alquil celulosas, alquil celulosas substituídas, sais de alquil celulose substituída e misturas dos mesmos.

5 22. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o derivado de celulose é uma alquil celulose substituída.

10 23. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a alquil celulose substituída é selecionada do grupo que consiste de hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, carboximetil celulose e misturas dos mesmos.

15 24. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que os polímeros de alquil celulose substituída são polímeros de hidroxipropil metilcelulose.

20 25. Método de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a película de desintegração oral compreende uma mistura de dois ou mais polímeros de hidroxipropil metilcelulose diferentes.

25 26. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) misturar um ativo de cetoprofeno com ao menos um polímero formador de película e um líquido para formar uma mistura;

(b) elevar o pH da mistura; e

30 (c) formar uma película a partir da mistura.

27. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) misturar ao menos um polímero formador de película e um líquido para formar uma mistura;

5 (b) elevar o pH da mistura; e

(c) adicionar um ativo de cetoprofeno à mistura.

28. Método de administrar um agente ativo caracterizado pelo fato de que compreende:

10 (a) fornecer uma forma de dosagem sólida compreendendo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno, um agente alcalino comestível e um veículo farmacologicamente aceitável; e

(b) introduzir a dita forma de dosagem sólida na cavidade oral.

15 29. Método de administrar um agente ativo, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que compreende:

20 (a) fornecer uma película de desintegração oral compreendendo ao menos um polímero formador de película solúvel em água, um agente alcalino comestível e uma quantidade farmacologicamente eficaz de um ativo de cetoprofeno; e

(b) introduzir a dita película na cavidade oral.

25 30. Método para tratamento de osteoartrite caracterizado pelo fato de que compreende administrar a película oral da reivindicação 1.

31. Método para tratamento de tendinite aguda caracterizado pelo fato de que compreende administrar a película oral da reivindicação 1.

30 32. Método para tratamento de bursite caracterizado

pelo fato de que compreende administrar a película oral da reivindicação 1.

33. Método para tratamento analgésico caracterizado pelo fato de que compreende administrar a película oral da
5 reivindicação 1.

**FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA CONTENDO UM AGENTE ATIVO DE SABOR
MASCARADO**

A presente invenção refere-se ao fornecimento de uma forma de dosagem sólida contendo um agente ativo de sabor mascarado. A forma de dosagem sólida pode ser fornecida como uma película solúvel em água que é passível de desintegração na cavidade oral para fornecer e liberar o agente ativo de sabor mascarado. A película desintegrável inclui ao menos um polímero solúvel em água e um ativo de cetoprofeno de sabor mascarado. Também são fornecidos métodos destinados ao preparo da forma de dosagem sólida e ao uso da dosagem sólida para administrar uma dosagem eficaz de um agente ativo, como o cetoprofeno, para absorção pela cavidade oral.